Postverlagsort Würzburg 2

DIE NATURWISSENSCHAFTEN

BEGRÜNDET VON A. BERLINER UND C. THESING

UNTER BESONDERER MITWIRKUNG VON
ERICH v. HOLST

HERAUSGEGEBEN VON
ERNST LAMLA

BEIRAT:
J. BARTELS • E. BEDERKE • H. BROCKMANN • P. TEN BRUGGENCATE • C. W. CORRENS • H. J. DEUTICKE
H. v. FICKER • R. GRAMMEL • O. HAHN • R. HARDER • M. HARTMANN • W. HEISENBERG • K. HENKE
A. KUHN • M. v. LAUE • H. MARTIUS • R. W. POHL

ORGAN DER MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTEN
ORGAN DER GESELLSCHAFT DEUTSCHER NATURFORSCHER UND ÄRZTE

SPRINGER-VERLAG / BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

42. JAHRGANG **HEFT 10 (ZWEITES MAIHEFT)** **1955**

INHALT:

Seite

AUFSÄTZE.
Vorträge auf der Tagung der Gesellschaft Deutscher Naturforscher und Ärzte in Freiburg i. Br.

Die Chemie natürlicher Makromoleküle. Von R. SIGNER . . 265
Kontraktile Proteine und Motilität der Lebewesen. Von H. H. WEBER 270
Geschichtliche Linien und Problematik der Entwicklungsphysiologie. Von F. SEIDEL 275
Die Problemlage des SPEMANNschen Organisators. Von H. BAUTZMANN 286

KURZE ORIGINALMITTEILUNGEN.

Langjährige Änderungen in der Phase des Tagesganges der kosmischen Strahlung. Von R. STEINMAURER und H. GHERI 294
Über den Kathoden- und Anodenfall eines Kohlelichtbogens hoher Stromstärke. Von G. MÜLLER und W. FINKELNBURG 294
Über eine Anomalie im Schwingungsspektrum des Ortho-Toluolsulfochlorids. Von R. AURNHAMMER, W. BRÜGEL, H. KIENITZ, R. KOENIG und G. MATZ 295
Atomabstände und Bindungswinkel im Rutil. Von W. BAUR 295
Zum Ablauf des Kristallwachstums. Von W. KOSSEL und K. WALZ 296
Über die Existenz einer magnetisch faßbaren Zwischenphase bei der Ausscheidung aus übersättigten Kupfer-Chrom-Mischkristallen. Von A. KNAPPWOST und H. ZEIGER . . . 296
Synthese von Poly-N-saccharidien und Poly-O-saccharidien. Von F. MICHEEL und W. HIMMELMANN 297
Ozonabbau von Curare-Alkaloiden. Von TH. WIELAND und H. FRITZ 297
Einfluß von Diamox auf die histochemisch nachweisbare Carboanhydrase. Von H. PUCHTLER und K. RANNIGER 297
Die Anwendung der Ultrafiltration zur Fraktionierung von Pflanzenpreßsäften und -extrakten. Von G. SPARMANN und G. SCHNEIDER 298
Identifizieren der wachsartigen, in Tuberkelbazillen befindlichen Substanz. Von S. YAMAGUCHI 299
Über die Beeinflussung der Wirkung cancerogener Kohlenwasserstoffe durch Janusgrün. Von H. BIELKA 299
Chinon und cancerogene Wirkung. Von V. v. BRAND . . . 300
Isolierung und chemische Charakterisierung von Hyalin aus SPIEGLERschen Tumoren. Von G. SIEBERT, O. BRAUN-FALCO und G. WEBER 300
On the Acidity and Toxicity of Schizophrenic Urine. Von R. FISCHER 301
Über physiologische Wechselwirkungen zwischen Pollen verschiedener Pflanzenarten. Von H. BORRISS und H. KROLOP 301
Zur Morphokinese der interstitiellen Zellen des Ovariums der Ratte. Von S. FETZER, J. HILLEBRECHT und H. E. MUSCHKE 302
Beobachtung von Ölkugeln in der Kaninchennetzhaut nach umschriebener Wärmeeinwirkung. Von G. MEYER-SCHWICKERATH und E. GRÜTERICH 302
Indirekte Spermatophorenübertragung bei Euscorpius italicus (Hbst.) (Scorpiones, Chactidae). Von H. ANGERMANN . . 303
Die Inkretorgane der Termiten im Kastendifferenzierungsgeschehen. Von P. KAISER 303
Eine Methode zur zellphysiologischen Untersuchung der Wirkung von Aphidenstichen auf pflanzliches Gewebe. Von W. KLOFT und J. MAREK 304

Die chemische Bindung
Drei Vorlesungen für Chemiker

Von Dr. **Hermann Hartmann**, o. Professor der physikalischen Chemie an der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität zu Frankfurt a. M. Mit 57 Abbildungen. III, 105 Seiten 8°. 1955. DM 9.80

In der Lehrbuchliteratur gibt es schon eine Reihe von elementaren Einführungen in die Theorie der chemischen Bindung, die den Studenten der Chemie mit diesem Kernstück des theoretischen Teils seiner Wissenschaft bekannt machen sollen.

Die bekannten Bücher führen die unumgänglichen Elemente der Quantenphysik in der Regel in der Schrödingerschen Form, also in korpuskularer Sprache ein. Da bei Verwendung dieser Sprache chemische Bindung erst auf den höheren Stufen der Theorie verstanden werden kann, verliert der Leser so meistens den Zusammenhang der Bindungsphänomene mit den im System der Quantentheorie erfaßten experimentellen Grundtatsachen aus dem Auge. Da nun außerdem bei der üblichen Beschränkung auf die Diskussion des Einkörperproblems („molecular orbitals") gerade diejenigen Teile der Theorie sowieso wieder über Bord geworfen werden, deren Einführung zunächst so große Schwierigkeiten gemacht (bzw. unklare Vorstellungen erzeugt) hat, schien es dem Verfasser mehr Sinn zu haben, den Weg zur Quantentheorie vom klassischen Feldbild her zu nehmen, die korpuskulare also durch die undulatorische Sprache zu ersetzen.

SPRINGER-VERLAG / BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

DIE NATURWISSENSCHAFTEN

Begründet 1913 von *A. Berliner* und *C. Thesing*. 1934/35 herausgegeben von *H. Matthée*, 1936—1944 herausgegeben von *F. Süffert*, 1945—1949 herausgegeben von *A. Euchen*.

Beilage: „Mitteilungen der Gesellschaft Deutscher Naturforscher und Ärzte".

Bildet die Fortsetzung der „Naturwissenschaftlichen Rundschau", begründet 1886 und bis 1912 (Jahrgang 27) herausgegeben von *J. Bernstein, V. Meyer, B. Schwalbe, W. Sklarek* u. a. Braunschweig, F. Vieweg & Sohn.

Organ der Gesellschaft Deutscher Naturforscher und Ärzte und Organ der Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften (bis 1948 Organ der Kaiser-Wilhelm-Gesellschaft).

Die **„Naturwissenschaften"** erscheinen zweimal monatlich. Bestellungen nimmt jede Buchhandlung, in den Westzonen auch jedes Postamt entgegen. Preis vierteljährlich 15.— DM, für das einzelne Heft 3.— DM, zuzüglich Postgebühren. Die Mitglieder der Gesellschaft Deutscher Naturforscher und Ärzte erhalten die Zeitschrift im Abonnement mit einem Nachlaß von 20 %. Für Studierende der Naturwissenschaften ermäßigt sich der Bezugspreis auf vierteljährlich 11.25 DM zuzüglich Zustellgebühren. Lieferung läuft weiter, wenn nicht vier Wochen vor Quartalschluß abbestellt wird. Der Bezugspreis ist im voraus zahlbar.

Nachdruck: Es wird ausdrücklich darauf aufmerksam gemacht, daß mit der Annahme des Manuskripts und seiner Veröffentlichung durch den Verlag das ausschließliche Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder an den Verlag übergeht. Grundsätzlich dürfen nur Arbeiten eingereicht werden, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind und die auch nachträglich nicht anderweitig zu veröffentlichen der Autor sich verpflichtet.

Es ist ferner ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages nicht gestattet, photographische Vervielfältigungen, Mikrofilme, Mikrophote u. ä. von den Zeitschriftenheften, von einzelnen Beiträgen oder von Teilen daraus herzustellen.

Sonderdrucke: Den Verfassern von Originalbeiträgen und Kurzen Originalmitteilungen stehen 75 Exemplare kostenfrei zur Verfügung.

Anzeigen werden von der Anzeigenabteilung des Verlages (Berlin W 35, Reichpietschufer 20 [Britischer Sektor], Tel. 24 92 51) angenommen. Die Preise wolle man unter Angabe der Größe und des Platzes erfragen.

Springer-Verlag

Berlin · Göttingen · Heidelberg

Redaktionelle Hinweise.

I. Allgemeines.

1. Bei der Einsendung von Manuskripten an „Die Naturwissenschaften" bittet die Redaktion die Herren Autoren, stets im Auge zu behalten, daß die Zeitschrift in erster Linie den Wünschen und Interessen des weiten Kreises ihrer Leser zu dienen hat und daß daher ihnen gegenüber Sonderwünsche der Herren Autoren in bezug auf Inhalt, Form und Umfang ihrer Veröffentlichung zurücktreten müssen, falls die Redaktion dies für erforderlich hält.

2. Vor allem bittet die Redaktion, von der Einsendung von Aufsätzen Abstand zu nehmen, die nur für einen eng begrenzten Leserkreis verständlich und von Interesse sind und die daher in einer Fachzeitschrift ihren richtigen Platz haben. Ausnahmen bilden knapp gefaßte Schilderungen der Ergebnisse eben fertiggestellter Arbeiten; für diese ist die Rubrik „KOM" („Kurze Originalmitteilungen") vorgesehen. Wegen Platzmangels sind allerdings auch hier gewisse Einschränkungen nötig. In bezug auf den Inhalt: Angenommen werden können nur wirklich wichtige Arbeiten (z. B. keine bloßen Analogiearbeiten). In bezug auf den Umfang: Im Durchschnitt kann für eine einzelne KOM nur der Raum einer Spalte (etwa 1000 Silben) zur Verfügung gestellt werden.

3. Die KOM erscheinen „unter ausschließlicher Verantwortung der Autoren". Eine wissenschaftlich-kritische Stellungnahme der Herausgeber zu ihrem Inhalt erfolgt nicht. Die Redaktion prüft lediglich, ob ein genügendes Allgemein-Interesse vorliegt.

4. „Kurze Originalmitteilungen" aus dem englischen und französischen Sprachgebiet können in der Originalsprache veröffentlicht werden.

II. Spezielle Hinweise.

Alle Sendungen und Zeitschriften sind zu richten an:

Redaktion der Naturwissenschaften,

(20b) Göttingen, Jennerstr. 21, Tel.: 47 17.

In sämtlichen Fällen erhalten die Autoren eine Bestätigung über das Eintreffen von Manuskripten sowie über deren Annahme oder Ablehnung. In den Aufsätzen sind seltene und nur einem kleinen Leserkreis verständliche Fachausdrücke nach Möglichkeit zu vermeiden oder in einer Fußnote kurz zu erläutern. Literaturzitate sind fortlaufend zu numerieren; die angeführten Arbeiten werden dann in einem Literaturverzeichnis am Schluß der Arbeit zusammengestellt. Bei Erläuterung des Textes durch Figuren ist überflüssiger Aufwand zu vermeiden. Figurenvorlagen für Strichätzungen sind so sorgfältig herzustellen, daß nach ihnen ohne weitere Rückfragen Reinzeichnungen angefertigt werden können. Diese werden zur Zeitersparnis den Autoren im allgemeinen nicht vorgelegt, sondern seitens der Redaktion kontrolliert.

Photographische Abbildungen (Autotypien) können gebracht werden, soweit sachlich erforderlich. In vielen Fällen läßt sich jedoch das Wesentliche durch eine (leichter reproduzierbare) Zeichnung ebensogut zeigen.

Korrekturen.

Die Autoren der Aufsätze, Berichte und Buchbesprechungen erhalten eine Fahnenkorrektur, deren umgehende Erledigung und Rücksendung erbeten wird.

Bei den KOM wird zur Beschleunigung des Erscheinens die Korrektur von Text und Abbildungen von der Redaktion besorgt, soweit nicht der Autor bei Einsendung des Manuskriptes ausdrücklich den Wunsch äußert, diese Arbeit selbst vorzunehmen. Bei KOM ohne Figuren soll hierdurch das Erscheinen innerhalb 4 Wochen nach Eingang bei der Redaktion ermöglicht werden.

Besprechungsexemplare.

Es wird gebeten, von der unverlangten Zusendung von Büchern, besonders kleineren Broschüren und Zeitschriften-Heften, abzusehen und zunächst eine Anfrage an die Redaktion zu richten, die dann von sich aus Exemplare anfordern wird. — Für die Rückgabe unverlangter Sendungen kann keine Gewähr übernommen werden.

Fortschritte der chemischen Forschung

Herausgegeben von **F. G. Fischer**, Würzburg, **H. W. Kohlschütter**, Darmstadt, **Kl. Schäfer**, Heidelberg. Schriftleitung: **H. Mayer-Kaupp**, Heidelberg.

III. Band, 2. Heft. Mit 14 Textabbildungen. 224 Seiten Gr.-8⁰. 1955. DM 28.80

Inhaltsübersicht: **Hyperkonjugation.** Von F. Becker. — **Über die Verwendung von Komplexon in der Maßanalyse.** Von H. Flaschka. — **Some Recent Developments in Thiophene Chemistry.** By F. F. Nord, A. Vaitiekunas and Louis J. Owen. — **Fortschritte der Azulenchemie seit 1950.** Von W. Treibs, W. Kirchhof und W. Ziegenbein.

(Die Fortschritte erscheinen zwanglos in einzeln berechneten Heften, von denen je vier zu einem Band vereinigt werden.)

SPRINGER-VERLAG / BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

DIE NATURWISSENSCHAFTEN

42. Jahrgang Heft 10 (Zweites Maiheft) 1955

Die Chemie natürlicher Makromoleküle *).

Von R. SIGNER, Bern.

Nachdem durch Herrn STAUDINGER die allgemeinen Grundlagen der Makromolekularchemie, durch Herrn HAMANN die Konstitutionstypen, wie man sie bei Synthesen kennenlernte, und durch Herrn KRATKY die an den Makromolekülen entwickelten physikalischen Methoden erläutert wurden, sollen nun einige in den lebenden Zellen vorkommende hochmolekulare Stoffe genauer besprochen werden. Es ist geplant, an einer kleinen Auswahl von Verbindungen zu zeigen, welcher Molekültypen sich die belebte Natur bedient, wie die neu geschaffene makromolekulare Chemie deren Konstitution ermittelt und wie weit sich aus dem molekularen Feinbau ein Verständnis der physiologischen Funktion gewinnen läßt.

Zur Sprache kommen zuerst Kohlenwasserstoffe als Vertreter von Molekülen mit minimaler Polarität der Atomgruppen und demzufolge geringster Lösungsaffinität in Wasser, dann einige hochmolekulare Kohlenhydrate und endlich Verbindungen vom Typus der Hauptsubstanzen der Zellkerne, die Nukleinsäuren, die als Polyelektrolyte das andere Extrem in der Polaritätsreihe darstellen. Außerhalb der Betrachtung bleiben die ebenfalls hochmolekularen Eiweißstoffe mit ihrer noch größeren Aufbau- und Funktionsmannigfaltigkeit, von denen eine besonders wichtige Gruppe im letzten Vortrag dieser Reihe zur Sprache kommt.

Die Erforschung des Kautschukkohlenwasserstoffs, der beispielsweise im Milchsaft von Euphorbiaceen in Form mikroskopischer Tröpfchen in wäßrigem Medium zerteilt vorkommt und bis zu einem Drittel des Milchsaftgewichtes ausmacht, ist ein typisches Beispiel für die Entwicklung der makromolekularen Chemie in den letzten 30 Jahren. Während um 1925 für die Konstitution noch widersprechende Vorschläge gemacht wurden, kann heute die Kettenformel, von der Fig. 1 einen kurzen Abschnitt zeigt, als gesichert gelten.

Sie zeigt lauter Isoprengruppen, gleichmäßig zu einer Kette verbunden, und zwar sind die Kettenfortsetzungen an jeder Doppelbindung in Cis-Stellung. Beiläufig sei erwähnt, daß auch die Trans-Stellung bei einem ähnlichen pflanzlichen Produkt, der Balata, vorkommt. Die ganze Kautschukformel würde etwa 5000 C_5H_8-Gruppen umfassen. Faßt man die experimentellen Methoden genau ins Auge, welche zu dieser Formel führten, so erkennt man sofort den Grund der vor einem Vierteljahrhundert noch vorhandenen Unsicherheit. Es sind nämlich alle die in den vorigen Vorträgen erwähnten Methoden, welche die moderne makromolekulare Chemie und Physik entwickelt hat, zur Aufstellung der Konstitutionsformel erforderlich. Dieser für die Erforschung aller Makromoleküle typische Sachverhalt soll etwas eingehender erläutert werden.

*) Vortrag, gehalten auf der 98. Versammlung der Gesellschaft Deutscher Naturforscher und Ärzte am 13. September 1954 in Freiburg i. Br.

Die klassische organische Konstitutionschemie lehrt die Zerlegung eines Kohlenwasserstoffs an den Doppelbindungsstellen mit Ozon. Daß Kautschuk auf diesem Wege praktisch quantitativ in Lävulinaldehyd-Bruchstücke gespalten wird, ist seit einem halben Jahrhundert bekannt. Daraus ergibt sich die Konstitution aller Kohlenstoffskelette zwischen je zwei Doppelbindungen im unabgebauten Molekül. Ob deren zwei, drei oder eine andere Anzahl zu einem Ring geschlossen sind und ob sich die seitenständigen CH_3-Gruppen in gleichmäßigen Abständen oder teils in 1,4-, teils in 1,6-Stellung längs der C-Kette folgen, läßt der oxydative Abbau offen.

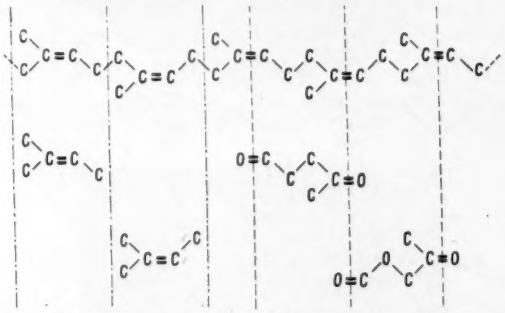


Fig. 1. Konstitution des Kautschukkettenmoleküls, seiner formalen Bausteine und oxydativen Spaltprodukte.

Daß sehr viele Isoprenreste zu einem Riesenmolekül mit der Masse eines Kolloidteilchens durch chemische Valenzen und nicht durch lockere Assoziation vereinigt sind, war erst daran zu erkennen, daß bei chemischem Umsatz, etwa bei der Hydrierung der Doppelbindungen, das Umwandlungsprodukt in allen zur Verfügung stehenden Lösungsmitteln auch wieder kolloide Lösungen ergab.

Wie groß die Zahl der Isoprenreste im Molekül ist, ob das Molekulargewicht 10^4, 10^5 oder 10^6 beträgt, und welche Gestalt eine solche Kette mit den freien Drehbarkeiten ihrer Glieder in Lösung einnimmt, ließ sich aus der Viskosität verdünnter Lösungen, ihrem osmotischen Druck, der Lichtstreuung, ihrem Verhalten in der Ultrazentrifuge usw. erkennen.

Daß die Isoprenreste endlich in der Kette alle gleich eingebaut sind, die Methylgruppen sich also in gleichen 1,5-Abständen folgen, wird aus den Röntgeninterferenzen des gedehnten, kristallinen Kautschuks gefolgert.

Somit ist die Kettenkonstitution des Kautschuks erschlossen aus dem chemischen Verhalten, den thermo- und hydrodynamischen Eigenschaften seiner verdünnten Lösungen und aus Röntgeninterferenzerscheinungen seiner Kristalle.

Die Konstitutionsermittlung ist auch in der Chemie der Makromoleküle wie in der übrigen organischen Chemie das Hauptanliegen, aber es mußten zur

Erreichung desselben Zieles erst Methoden, die den neuen, eigenartigen Objekten angepaßt sind, gesucht und kritisch geprüft werden.

Wenn auch heute diese Methoden in vielen Fällen erprobt sind, so sollen doch die Schwierigkeiten der Konstitutionsermittlung einer hochmolekularen Substanz nicht unterschätzt werden. Schon die Reinherstellung eines nativen, d. h. weder durch Oxydation noch durch Hydrolyse oder sonstwie geschädigten makromolekularen Naturstoffes ist wesentlich schwieriger als die von niedermolekularen, kristallisierbaren und destillierbaren Produkten. In ebenso hohem Maße gilt dies von den Umsetzungen bestimmter Atomgruppen. Nebenreaktionen, die bei der hohen Aktivierungsenergie der Umsetzungen an Kohlenstoff-

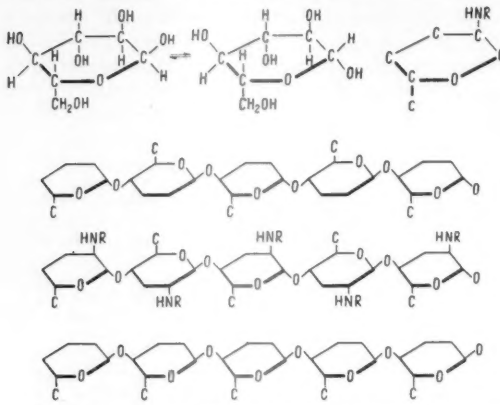


Fig. 2. α- und β-Glukose, Glukosamin, Kettenmoleküle der Zellulose, des Chitins und der Amylose.

verbindungen unvermeidlich sind, führen in der niedermolekularen Chemie zu Nebenprodukten, die vom gewünschten Hauptprodukt abtrennbar sind. Bei den Makromolekülen sind die Atomgruppen der Haupt- und Nebenreaktionen in demselben Makromolekül vorhanden, dessen Konstitution sich durch die Reaktion nun in unübersichtlicher Weise verändert hat. Ein gutes Beispiel hiefür ist gerade die Kautschukhydrierung. Man wünscht, an sämtliche Doppelbindungen Wasserstoff anzulagern, kann aber wohl nie ganz verhindern, daß einzelne Doppelbindungen auch anders reagieren, beispielsweise unter Bildung neuer Kohlenstoff-Kohlenstoffbindungen im gleichen Molekül oder zwischen benachbarten Molekülen. Es treten Vernetzungen ein, und wenn die letzterwähnte Reaktion nur Promille der Hauptreaktion ausmacht, entsteht aus dem löslichen Kautschuk mit etwa 5000 Isoprenresten ein nur noch quellbarer Hydrokautschuk mit unendlich hohem Molekulargewicht.

Auch die physikalischen Methoden, die bei der Konstitutionsermittlung herangezogen werden müssen, haben ihre Grenzen und Schwierigkeiten. Keine Molekulargewichtsbestimmungsmethode kann heute ein Molekulargewicht von der Größenordnung 10^6 genauer als auf $\pm 20\%$ angeben. Die Kristallstrukturbestimmung mit Röntgenstrahlen ließe erst einen hohen Prozentsatz von unregelmäßig eingebauten Isoprenresten erkennen.

Diese Grenzen der Methoden berücksichtigend, wird man also über die Konstitution des Kautschuks vorsichtigerweise aussagen, das Molekulargewicht sei etwa 300000, der weitaus größte Teil aller C-Atome, sicher über 95%, sei als Isoprengruppe eingebaut, und die C_5-Reste hätten vorwiegend die gleiche Lage im Molekül.

Mit dieser näherungsweisen Konstitutionsbeschreibung hat man sich heute in diesem und allen ähnlichen Fällen zu begnügen. Eine Verfeinerung aller Methoden, die wohl nur mühselig und in kleinen Schritten zu erreichen sein wird, bleibt den folgenden Generationen überlassen.

Aber schon der heutige Stand der Konstitutionsermittlung befruchtet die Nachbarwissenschaften. Die Pflanzenphysiologie wird bei der Frage der Funktionen des Milchsaftes die molekularen Eigenschaften des Kautschuks berücksichtigen. Die allgemeine Biochemie wird die Fermente suchen, welche den in Naturstoffen so häufigen Isoprenrest entstehen lassen, und wird den besonderen Reaktionsmechanismen nachgehen, welche diese Reste zu dem Makromolekül des Kautschuks aufbauen.

Im ganzen Pflanzen- und Tierreich viel verbreiteter als die erwähnten Kohlenwasserstoffe sind die polymeren Kohlenhydrate. Sie treten auch in wesentlich größerer Mannigfaltigkeit der molekularen Konstitutionen und biologischen Funktionen auf. Die Gewißheit, daß beispielsweise Stärke und Zellulose hochmolekulare Verbindungen seien, hat sich durch die systematische Anwendung der neu geschaffenen Methoden wie der polymerhomologen Umsetzungen, der Molekülgrößenbestimmung mit Viskosimetrie, Osmometrie, Ultrazentrifugierung usw. sowie der röntgenographischen Strukturermittlung ergeben. Die so gewonnenen Einsichten ließen sich direkt mit den älteren Erfahrungen über Art und Konstitution der Bausteine, die man durch Hydrolyse gewinnt, vereinigen, so daß sich heute einige Strukturen hochmolekularer Kohlenhydrate mit ziemlicher Sicherheit angeben lassen. Fig. 2 ruft einige dieser Ergebnisse in Erinnerung.

Die Glukose als Baustein von Stärke und Zellulose findet sich in wäßriger Lösung in zwei im Gleichgewicht stehenden Konstitutionen, der α- und β-Glukose vor, beides zyklische Halbacetale, die sich nur in der Stellung des H-Atoms und der OH-Gruppe am Kohlenstoffatom 1 in bezug auf die Ringebene unterscheiden. In der α-Form sind die Hydroxylgruppen an den C-Atomen 1 und 4 cis-, in der β-Form transständig. Verknüpft man nun α-Glukosen gleichmäßig unter Wasserabspaltung zwischen je einer OH-Gruppe am C_1 des einen Moleküls mit einer OH-Gruppe am C_4 des nächsten Moleküls, so ergibt sich eine regelmäßige Kette. Mit α-Glukosen ist es die in den Stärken vorwiegend verwirklichte Verknüpfung, dargestellt in der untersten der drei Kettenformeln von Fig. 2, mit β-Glukosen die in der Zellulose wohl fast ausschließlich vorkommende Bindung, wie sie die oberste Kettenformel zeigt. Eine Substitution der Hydroxylgruppe am zweiten C-Atom in der Glukose führt zum Glukosamin, das in der Formel oben rechts dargestellt ist. Glukosamin acetyliert und in gleicher Weise zur Kette verknüpft, wie dies mit den Glukosen in der Zellulose der Fall ist, ergibt die linearen Makromoleküle, die das Chitin aufbauen.

Sämtliche Hexosen in diesen Kettenmolekülen besitzen noch freie Hydroxylgruppen. An diese können sich nach demselben Prinzip, nach dem die Haupt-

kette gebaut ist, Seitenketten anschließen. So findet man in der Stärke an den Hydroxylen der C_6-Atome einzelner Glukosen seitenständige kurze Glukoseketten.

Das bestuntersuchte makromolekulare Kohlenhydrat ist die Zellulose. Viele Umstände machen sie zu einem besonders günstigen Forschungsobjekt, so erstens die hochgradige Reinheit in gewissen natürlichen Vorkommen wie dem Baumwollsamenhaar, zweitens die relativ leichte chemische Umsetzbarkeit unter Erhaltung der Kettenlänge, drittens die Löslichkeit dieser Zellulosederivate in geeigneten Lösungsmitteln, viertens die hohe Kristallinität, welche der Röntgenographie ins einzelne gehende Aussagen gestattet, und anderes mehr. Und trotzdem ist die Konstitution erst in den Hauptzügen ermittelt.

Das Auftreten bevorzugter Kettenlängen beim teilweisen hydrolytischen Abbau deutet sich an. Man hat von verschiedener Seite die Hypothese aufgestellt, daß im langen Kettenmolekül periodisch einige besonders leicht spaltbare Bindungen vorkommen, aber diese Annahme hat sich weder ganz sicher beweisen noch widerlegen lassen. Man ist sich ferner noch nicht klar darüber, ob in der Zellulose alle Ketten gleich oder verschieden lang seien, das native Material also monodispers oder polydispers sei.

Sehr eindrucksvoll hat sich bei der Zellulose der Einfluß der gegenseitigen Lage der Makromoleküle auf die Eigenschaften des Materials gezeigt. Zellulosevorkommnisse mit gleicher Molekülgröße haben ganz verschiedene chemische Reaktionsgeschwindigkeiten, Quellbarkeiten, mechanische Eigenschaften usw., je nachdem die Moleküle über größere Bezirke geordnet oder unregelmäßig gelagert vorkommen. Kettenmoleküle mit so großen zwischenmolekularen Kräften, den Wasserstoffbrücken, geben eine aus der niedermolekularen Chemie unbekannte Mannigfaltigkeit relativ stabiler übermolekularer Strukturen. In der Röntgenographie sowie der Elektronenmikroskopie liegen Hilfsmittel zur Erforschung dieser Verhältnisse vor.

Da die Elektronenmikroskopie in dieser Vortragsreihe über makromolekulare Chemie noch nicht zur Sprache kam, soll ihr Beitrag zum Problem der übermolekularen Strukturen an einigen Bildern über Zellulose angedeutet werden. Baumwollfasern lassen sich unter Wasser durch äußerst intensive mechanische Behandlung weitgehend in eine trübe Suspension submikroskopischer Teilchen zerlegen. Man wendet erst sehr rasch laufende Rührwerke, dann noch Ultraschallschwingungen an. Fig. 3 zeigt die nach Metallbedampfung gewonnene elektronenmikroskopische Aufnahme dieser Teilchen.

Es sind mehr oder weniger feine Stränge, in denen 100 bis gegen 1000 Makromoleküle ziemlich gut parallel und auch dreidimensional gittermäßig geordnet sind. Daß längs eines solchen Stranges die Ordnung nicht überall gleich hoch ist, daß vielmehr die gleichen Kettenmoleküle über kurze Distanzen durch besser und wieder schlechter geordnete Bezirke laufen, ist bei dieser Zerteilungsart nicht zu erkennen, wird aber bei folgender Behandlung der Baumwollfaser deutlich. Man legt die Fasern einige Stunden in konzentrierte Säure, wobei ein Gewichtsverlust von rund 15% eintritt. Dieser Anteil wird als Glukose hydrolytisch herausgespalten; der Rest wird von der Säure kaum mehr angegriffen. Die Faser hat nun ihre Festigkeit vollständig eingebüßt und kann durch gelindes Schütteln in eine kolloide Dispersion zerlegt werden, welche sich elektronenmikroskopisch gemäß Fig. 4 darstellt.

Die langen Stränge sind in lauter kurze Spindeln zerfallen. Die gut kristallinen Anteile widerstanden

Fig. 3. Stränge von Zellulosekettenmolekülen, durch mechanische Zerlegung von Baumwollfasern erhalten. Vergrößerung 5000mal.

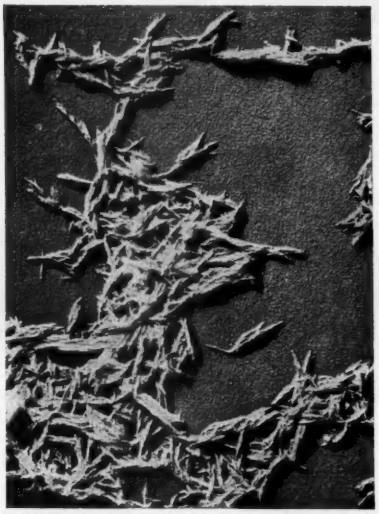


Fig. 4. Nach hydrolytischer Auflösung von etwa 15% des Baumwollfasergewichtes übrigbleibende, gut kristalline längliche Zelluloseteilchen. Vergrößerung 14000mal.

der Hydrolyse, die ungeordneteren Bezirke wurden aufgelöst. Mit dem Längszusammenhalt der submikroskopischen Molekülstränge geht auch die Faserfestigkeit verloren.

Die Anordnung der Molekülstränge in der verdickten Wand der Zellulosefaser gibt sich im elektronenmikroskopischen Bild der Oberfläche zu erkennen, wie man es mit den verschiedenen Abdruckverfahren gewinnen kann. Fig. 5 zeigt die zum Faserrand schief liegenden Molekülstränge verschiedener Dicke, entsprechend ihrer spiraligen Anordnung im Raum.

Stellenweise sind viele Molekülstränge zu einer massigen Fibrille, etwa von der Dicke eines Mikron, vereinigt, die auch mit dem Lichtmikroskop eben sichtbar sein könnte, an andern Stellen deutet sich eine viel feinere Struktur, stellenweise auch eine Verzwirnung feinerer Stränge umeinander an. Man erkennt deutlich die verschiedenen Aufspaltungsarten, die oben besprochen wurden. Mechanische Beanspruchung zerlegt in die langen feinen Fibrillen. Hydrolyse spaltet quer an den nahe benachbarten lockeren Stellen.

Fig. 5. Oberflächenstruktur einer Baumwollfaser (Polystyrol-Quarzabdruck). Vergrößerung 7000mal.

Fig. 6. Hoftüpfel einer Fichtenholztracheide. Polystyrol-Quarzabdruck. Vergrößerung 2000mal.

Die Oberflächenstruktur der Faser hat in ihrer Mannigfaltigkeit deutlich die Züge des Biologischen, Gewachsenen, etwa im Gegensatz zu einer gedehnten Kunstfaser, bei der alle Molekülstränge ziemlich gleiche Dicke aufweisen und parallel zur Faserachse liegen. Es drängt sich die Frage nach den Kräften auf, welche in der lebenden Epidermiszelle des Baumwollsamens die Zelluloseablagerung in dieser Weise besorgen. Noch viel komplizierter ist die Anordnung der Zellulosemolekülstränge in den verholzten Zellen, etwa eines Koniferenstammes.

Fig. 6 zeigt ein elektronenmikroskopisches Abdruckbild einer aufgeschnittenen Tracheide mit einem Hoftüpfel. Seitlich sind die nach vorn stehenden geschnittenen Zellwände, im Hintergrund die abschließende Wand mit dem Tüpfel.

In Fig. 7 hat das Messer den Tüpfel angeschnitten. Man erkennt in den geschnittenen Teilen verschiedene Schichtungen und eine sehr charakteristische Lagerung der Zellulosemolekülstränge, trotzdem hier das Ganze auch noch von den anderen Holzbestandteilen, dem Lignin und den Hemizellulosen, durchsetzt ist.

In diesen Fällen der sekundär verdickten pflanzlichen Zellwände ist also die Übereinanderordnung

Fig. 7. Angeschnittene Hoftüpfel einer Fichtenholztracheide. Polystyrol-Quarzabdruck. Vergrößerung 2000mal.

verschiedener Strukturarten, erstens der Kohlenstoff-, Sauerstoff- und Wasserstoffatome zur Hexose, zweitens der Glukosen zum Makromolekül, drittens der Makromoleküle zu Strängen und viertens dieser Stränge zur mikroskopischen Zellwand, grundsätzlich erfaßbar.

Fig. 8. Schematisches Bild der Konstitution von Amylopektin.

Ein ähnliches Maß der Durchforschung liegt bei der Stärke vor. Hier treten neben Kettenmolekülen aus Glukosen in α-Form in der Amylosefraktion auch stark verzweigte Konstitutionen im Amylopektin und den Glykogenen auf. Ein derartiges verzweigtes Molekül zeigt Fig. 8.

Längs der Ketten sind die Glukosen in 1,4-Stellung verknüpft, an den Verzweigungen auch noch am Hydroxyl des sechsten C-Atoms. Bei vollständiger Methylierung ohne Abbau nimmt jede endständige Glukose entsprechend ihrer Zahl freier Hydroxylgruppen vier Methoxylgruppen auf, jede in einer Kette liegende drei und jede Verzweigungsbildende zwei. Nach der Hydrolyse liegt ein Gemisch von Tetra-, Tri- und Dimethylglukosen vor, und es gibt das Mengenverhältnis der verschieden hoch methylierten Glukosen einen Anhaltspunkt über den Verzweigungsgrad des Moleküls. Neuerdings läßt sich das Konstitutions-

bild durch die Verwendung spezifisch wirkender Fermente noch etwas verfeinern. Eine bestimmte Phosphorylase spaltet von den Kettenenden schrittweise einzelne Glukosen als Phosphorsäureester ab, bis in die Nähe der Verzweigungsstellen. Sie läßt an der verzweigenden Glukose in C_6-Stellung noch eine Glukose, in C_4-Stellung noch ein kurzes Kettenstück von etwa fünf Glukosen stehen. Sie spaltet also alle durch einen Kreis mit einem Punkt gekennzeichneten Bausteine der Fig. 8 ab und kommt dann in ihrer Wirkung zum Stillstand. Ein zweites Ferment ist nun in der Lage, die in Stellung C_6 verbleibenden einzelnen Glukosen abzuspalten. Es sind die in der Formel mit schwarzen Kreisen und der Nummer 1 gekennzeichneten Reste. Jetzt kann das erste Ferment von neuem angreifen. Es löst die in der Formel mit einem Kreis und einem Querstrich markierten Glukosen ab. Dadurch entstehen von neuem Glukosen an den C_6-Atomen der inneren Verzweigungsstellen, die wieder von der zweiten Fermentart abgelöst werden können. Es sind dies die schwarz gezeichneten und mit 2 beschrifteten Bausteine. So kann man die zwei Fermentarten auf jedes Amylopektin abwechslungsweise wirken lassen. Die Anzahl der Glukosen, die in jedem Zyklus durch jedes Ferment freigesetzt werden, zeigen die Zahl und die mittlere Länge der entsprechenden Ketten an.

Um die kurze Skizze der makromolekularen Kohlenhydrate abzuschließen, sei nur noch ihre große Zahl und die Verschiedenheit ihrer Funktionen angedeutet. Von der Gerüstsubstanz der Arthropoden, Mollusken und gewisser Pilze, dem Chitin, war bereits die Rede. Mannigfaltig ist die Gruppe der Pektine, Pflanzenschleime und Pflanzengummis, in denen meist neben Zucker auch Zuckersäuremoleküle eingebaut sind. Verbindungen von Zuckern mit Aminozuckern liegen in den immunspezifischen Stoffen der Pneumokokken und den Blutgruppensubstanzen vor. Schwefelsäure als weiteren Baustein neben den Kohlenhydratgruppen findet man in der Chondroitinschwefelsäure der Wirbeltierknorpel, in der Hyaluronsäure aus dem Glaskörper und dem Heparin, das die Blutgerinnung hemmt. Die Konstitution dieser Verbindungen ist angesichts der größeren Zahl von Bausteinen und trotz intensiver Bearbeitung noch nicht in dem Maße abgeklärt wie etwa die der Zellulose oder Stärke.

Noch kompliziertere Makromoleküle liegen in den seit langem bekannten und chemisch untersuchten, aber erst seit etwa 20 Jahren als hochmolekulare Verbindungen sichergestellten Nukleinsäuren vor. Als Kettenmoleküle des stattlichen Molekulargewichts von etwa 5 Millionen hat man die Desoxyribonukleinsäure erkannt, die neben Desoxyribose, einem Desoxyzucker mit 5 C-Atomen, Phosphorsäuremoleküle und etwa vier Sorten von Purin- und Pyrimidinbasen enthält. Fig. 9 gibt die heutige Vorstellung über ihre Konstitution wieder.

Von den drei Hydroxylgruppen der zu Fünfringen geschlossenen Zucker sind zwei mit benachbarten Phosphorsäuren verestert und bilden so im Verhältnis von einem Zucker zu einer Phosphorsäure die Hauptkette, während am dritten Zuckerhydroxyl eines der zyklischen, stickstoffhaltigen Moleküle als Seitenkette steht. Das ganze Molekül ist ein Polyanion und bildet mit stark basischen Eiweißmolekülen, mit denen es salzartig verbunden ist, die Hauptsubstanz der Zellkerne. Sowohl die aus den Zellkernen herausgelösten Nukleoproteine wie die nach der Abtrennung der Proteinkomponenten übrigbleibenden Nukleinsäuren besitzen in gelöstem Zustand die Gestalt fast gestreckter Stäbe, trotz der freien Drehbarkeiten innerhalb der Hauptkette. Es tritt eine Versteifung der Kette wohl durch die übermolekularen Kräfte der dicht gepackten Purin- und Pyrimidinscheibchen ein. Konzentrierte, gelartige Lösungen lassen sich zu Fäden ausziehen, die sehr punktreiche Röntgenfaserdiagramme liefern. Daraus wurde kürzlich auf eine Doppelschraubenstruktur, wie sie Fig. 10 zeigt, geschlossen. Die Zucker-Phosphorsäure-Ketten sind schematisch als Bänder dargestellt. Jeder Abschnitt

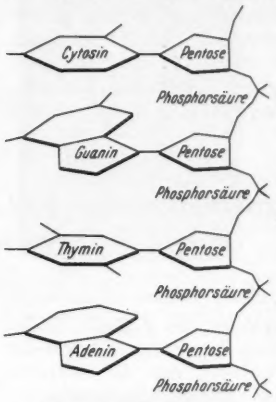


Fig. 9. Konstitution der Desoxyribonukleinsäure.

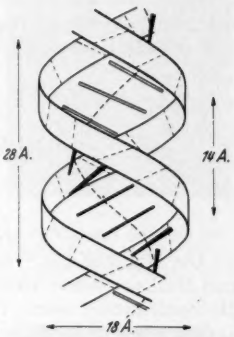


Fig. 10. Aus dem Röntgendiagramm abgeleitete Schraubenstruktur der Nukleinsäure.

zwischen zwei punktierten Linien entspricht einer Phosphorsäure-Zucker-Gruppe.

Alle Purin- und Pyrimidingruppen der zwei umeinandergeschlungenen Kettenmoleküle ragen nach innen, je zwei befinden sich auf gleicher Höhe. Andererseits können die an der Oberfläche liegenden Säuregruppen ohne räumliche Behinderung selbst voluminöse Proteinkationen binden.

Viele chemische Probleme der Desoxyribonukleinsäuren sind noch ungelöst. Chromatographische und spektroskopische Methoden gestatten zwar, das Mengenverhältnis der Purine und Pyrimidine in einem Nukleinsäurevorkommnis festzulegen, und man hat, gestützt hierauf, bereits verschiedene Nukleinsäuretypen gegeneinander abgrenzen können. Aber es gibt noch keine Methoden, um die Reihenfolge der vier bis fünf verschiedenen Seitenketten längs der Hauptkette festzulegen. Ja, man zweifelt heute sogar daran, ob die Nukleinsäure aus einem Gewebe, etwa die viel untersuchte Desoxyribonukleinsäure aus der Thymusdrüse des Kalbes, lauter Moleküle der gleichen Konstitution enthalte. Sie zeigt zwar bei der Elektrophorese und in der Ultrazentrifuge nur eine scharf definierte Komponente, läßt sich aber durch Adsorptionsverfahren in verschiedene Fraktionen mit unterschiedlicher chemischer Zusammensetzung zerlegen. Jede genauere chemische Untersuchung setzt aber das vollständige Zerlegen in unter sich gleiche Moleküle voraus.

Die Ribonukleinsäuren des Zellplasmas, die auch in den Mitochondrien und Mikrosomen angereichert sind,

stehen zu den besprochenen Kettenmolekülen der Zellkerne etwa im Konstitutionsverhältnis der verzweigt gebauten Stärke zur Zellulose. Das in der Ribose zusätzlich vorhandene Hydroxyl schafft die Möglichkeit der Kettenverzweigungen; die Konstitutionen sind noch komplizierter, und dementsprechend befindet sich die chemische Untersuchung noch mehr in den Anfängen.

Nach dem Betrachten einzelner hochmolekularer Verbindungstypen der Zellen soll abschließend die allgemeine Bedeutung der makromolekularen Stoffe im Rahmen der Biochemie noch angeschnitten werden. Bereits das Mengenverhältnis der hochmolekularen zu den niedermolekularen Kohlenstoffverbindungen in einem ganzen Organismus oder einem Gewebe ist aufschlußreich. Es wird häufig 10:1, oft auch 20:1 sein. Zu beachten ist ferner die ausgeprägte, physikochemisch bedingte Fähigkeit der großen Moleküle, sich gegenseitig durch übermolekulare Kräfte zu binden oder auch kleine Moleküle zu lokalisieren. Hiedurch werden die Makromoleküle zu den wichtigsten Trägern einer heute noch kaum erfaßbaren, räumlichzeitlichen Ordnung des chemischen Geschehens innerhalb kleinster Zellbezirke.

Man gelangt so zu den biologischen Strukturen, die sich an die Moleküle anschließen und durch deren Eigenschaften bedingt sind. Auf diesen Strukturen werden die bekannten Gestaltungsphänome im Mikroskopischen und Makroskopischen bei Wachstum und Entwicklung der Organismen weitgehend beruhen.

So wäre es nicht erstaunlich, wenn in Zukunft die makromolekulare Chemie, wenn sie noch sehr viel mehr konstitutionelle Einzelheiten an den zahlreichen und verschiedenartigen makromolekularen Stoffen der Zellen ermittelt haben wird, gewichtige Beiträge zum Verständnis des Biologischen liefern könnte.

Institut für Organische Chemie der Universität, Bern.

Eingegangen am 14. Januar 1955.

Kontraktile Proteine und Motilität der Lebewesen*).

Von H. H. WEBER, Heidelberg.

I.

Die Motilität der Lebewesen, der Zellteile, Zellen und Muskeln ist nur dann ein Problem der Chemie der Hochpolymeren, wenn feststeht, daß die Gestaltsänderungen der Lebewesen auf der Gestaltsänderung ihrer einzelnen Eiweißteilchen beruhen. Das braucht nicht so zu sein. Die vitalen Bewegungen könnten auch so zustande kommen, daß weitgehend starre Eiweißteilchen gegeneinander verschoben werden — wie die starren Teile einer sich bewegenden Maschine sich gegeneinander verschieben.

Tatsächlich hat man zunächst versucht, Zell- und Muskelbewegungen durch solche Verschiebungen von Eiweißteilchen gegeneinander zu erklären, z.B. als Folge stoffwechselbedingter Änderungen des osmotischen Druckes, der Oberflächenspannung, der Hydratation. Theorien dieser Art werden auch heute noch für die Zellbewegungen diskutiert und geglaubt.

Für die Muskelkontraktion sind diese Theorien vor etwa 15 Jahren ersetzt durch die Vorstellung, daß die einzelnen Eiweißteilchen sich kontrahieren — lange, ehe ein Beweis dafür vorhanden war, daß diese Vorstellung auch stimmt. Man hatte eigentlich nur gefunden, daß die *elastischen* Längenänderungen des Muskels auf *elastischen* Längenänderungen seiner fibrillären Eiweißteilchen beruhen [*1*]. Aber man vertraute allgemein dem Analogieschluß, daß dann wohl auch die aktive Muskelkontraktion durch eine aktive Kontraktion der Eiweißteilchen hervorgerufen würde. Dies tat man um so bereitwilliger, als alle anderen Theorien auf unüberwindliche Schwierigkeiten gestoßen waren.

Im Bestreben, den fehlenden Beweis für die aktive Formänderung des Einzelteilchens nachzuholen, wurden die kontraktilen Proteine gelöst, isoliert und mit beträchtlichem Erfolg auf Teilchengewicht, Form, Konstitution und Reaktionsfähigkeit untersucht. Es wurde dabei unter anderem gefunden, daß das kontraktile Protein des Skelettmuskels ein Komplex aus zwei Proteinen ist, dem L-Myosin und dem F-Aktin. Es erhielt daraufhin von dem Entdecker dieser Tatsache SZENT GYÖRGYI den Namen Aktomyosin [*2*], [*3*]. Nur eins fand man nie: Eindeutige aktive Längenänderungen der gelösten Aktomyosinpartikeln. Infolgedessen führt heute noch keine Brücke von den ermittelten Teilchenkonstanten zur Teilchenkontraktion und Muskelkontraktion.

II.

Ich übergehe deshalb hier diese Forschungsergebnisse und berichte statt dessen über die Systeme, an denen tatsächlich gezeigt werden kann, daß die Muskelkontraktion auf einer aktiven Kontraktion fibrillärer Proteine beruht. Diese Systeme beweisen darüber hinaus, daß der Fundamentalprozeß aller vitalen Kontraktionen von Zellteilen — wie Geißeln —, ganzen Zellen sowie glatten und quergestreiften Muskeln gleich ist. An diesen Systemen können die Bedingungen der Kontraktion analysiert werden. Und diese Systeme machen schließlich die Aussage möglich, daß gewissen vitalen Streckbewegungen von Einzelzellen und ihrem Spindelkörper während der Mitose ein abweichender Fundamentalvorgang zugrunde liegt.

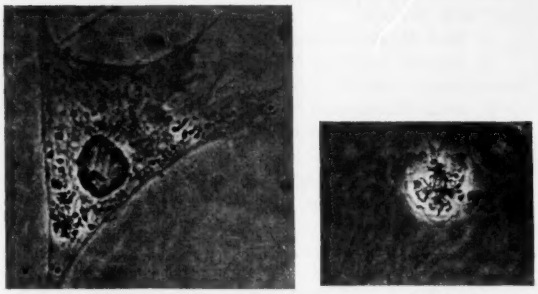
Diese heuristisch so ergiebigen Systeme sind Gele des kontraktilen Eiweiß, in denen die Einzelteilchen *wohl geordnet* sind. Wir nennen sie Modelle. Solche Modelle können aus hochgereinigtem kontraktilem Protein von glatten [*4*] und Skelettmuskeln [*1*], [*2*] hergestellt werden. Wir nennen sie dann Fadenmodelle. Die Parallelordnung der fibrillären Eiweißteilchen erfolgt künstlich durch Dehnung der Fäden.

Dagegen bleibt die natürliche Anordnung der Eiweißteilchen von vornherein dieselbe wie im Leben, wenn man sich damit begnügt, die lebenden Objekte wie Muskelfasern [*5*], [*1*], [*2*], Zellen [*6*], [*7*], Geißeln [*8*] durch eine Extraktion mit Wasser und Glycerin

*) Vortrag, gehalten am 13. September 1954 auf der 98. Versammlung der Gesellschaft Deutscher Naturforscher und Ärzte in Freiburg i. Br.

zu töten. Hierbei werden die Membranen der Objekte zerstört und alle Kristalloide und löslichen Kolloide entfernt. Solche Modelle sind durch die Zerstörung der Membranen unfähig zu Erregungsprozessen und durch die Entfernung der Betriebsstoffe und Fermente unfähig zu Erholungsprozessen. Wir nennen solche Modelle je nach dem Objekt Fasermodelle oder Fibrillenmodelle, wenn es sich um extrahierte Muskelfasern oder Fibrillen handelt. Wenn es sich dagegen um Zellen handelt, sprechen wir von Fibroblasten-Modellen, Trypanosomen-Modellen, Geißelmodellen usw. und allgemein von Zellmodellen.

Die funktionellen Strukturen aller dieser Modelle tun auf ATP- oder ITP-Zusatz[1]) dasselbe wie im Leben. Sie spalten den Betriebsstoff und bewegen sich. Expandierte Fibroblasten der Interphase kon-



a b

Fig. 1a u. b. Kontraktion von Zellmodellen (Amnionfibroblast) durch $2 \cdot 10^{-3}$ m ATP bei p_H 7,0 und $I = 0{,}14\ \mu$. 37° C. (Nach HOFFMANN-BERLING [6].) 28 Tage extrahierte Modelle. a Ohne ATP; b 12 min nach Zugabe von ATP.

trahieren sich (Fig. 1) [6], [9]. Spindelkörper und Protoplasma von Anaphasemodellen strecken sich (Fig. 2) [7], [9]. Der Äquator von Telophasezellen schnürt sich bis auf eine schmale Brücke durch (Fig. 3) [10]. Die Schwänze von Spermatozoen und Trypanosomenmodellen beginnen zu schlagen [8]. Das gleiche gilt auch für die abgetrennten Geißeln der Spermatozoen [8]. Man kann das gut im Film sehen. Fibrillen, Faser- und Fadenmodelle kontrahieren sich.

Diese Modellbewegungen sprechen bereits durch ihre Spezifität dafür, daß die funktionellen Proteine im Modell sich ebenso verhalten wie im lebenden Gewebe.

1. Keine Modellbewegung ist durch etwas anderes auslösbar als durch Polyorthophosphate; alle *Kontraktionen* sind sogar nur durch ATP und das fast identische ITP hervorzurufen [11].

2. ATP und ITP bewirken keine Gestaltsänderung irgendeines anderen bekannten Proteins [11].

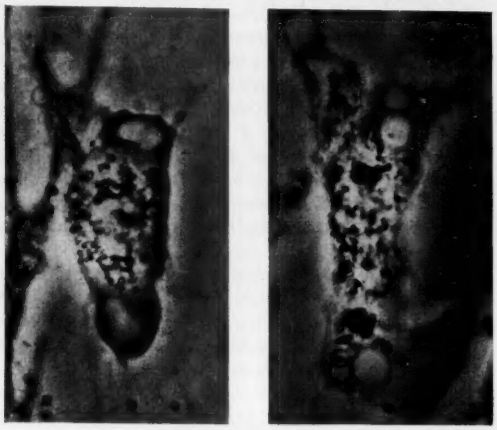
3. Alle Energie, die durch den Stoffwechsel der Lebewesen frei wird, wird ausschließlich auf ATP übertragen und in Gestalt von ATP zur Verwendung bereitgehalten.

Es sei im Hinblick auf einige immer wieder diskutierte elektrostatische Theorien der Muskelkontraktion ausdrücklich darauf hingewiesen, daß auch so massive Änderungen der elektrischen Ladung der kontraktilen Struktur, wie sie durch Variation des p_H möglich sind, keine Längenänderung bewirken.

[1]) ATP = Adenosintriphosphat, ITP = Inosintriphosphat.

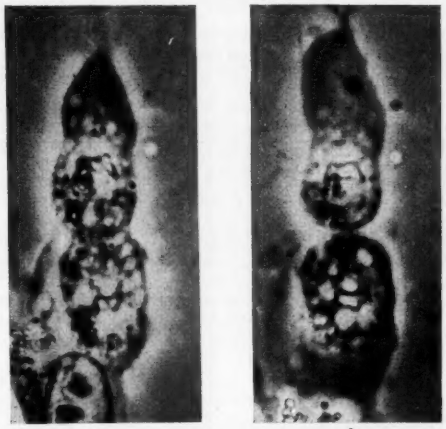
III.

Fast alle Leistungen der Modelle sind nicht nur qualitativ, sondern auch sehr weitgehend quantitativ den mechanischen Leistungen der lebenden Substanz gleich. Tabelle 1 zeigt Ihnen, daß die aktive maximale Spannung der Fasermodelle aus glatten und quer-



a b

Fig. 2a u. b. Anaphasebewegungen von Zellmodellen (Subcutisfibroblast) durch $2{,}5 \cdot 10^{-3}$ m ATP bei p_H 7,4 und $I = 0{,}22\ \mu$ unter Zusatz von 0,8 m Harnstoff. 22° C. (Nach HOFFMANN-BERLING [7].) a Ohne ATP; b 10 min nach ATP-Zugabe.



a b

Fig. 3a u. b. Zytokinese am Telophasemodell (Subcutisfibroblast) durch $2{,}5 \cdot 10^{-3}$ m ATP bei p_H 7,4 und $I = 0{,}12\ \mu$. 22° C. (Nach HOFFMANN-BERLING [10].) 2 Std extrahierte Modelle: a Ohne ATP; b 12 min nach ATP-Zugabe.

gestreiften Muskeln mit der tetanischen Maximalspannung der entsprechenden Muskeln überein-

Tabelle 1. *Aktive maximale Spannung in kg/cm²*.

Muskelart	Fasermodell	Lebender Muskel
Skelettmuskel		
Kaninchen	4 [12]	5 [13]
Frosch	3 [14]	2 [13]
Glatter Muskel		
Anodonta adductor gelb	5 [15]	4,5 [13]
Anodonta adductor weiß	2 [15]	
Rinder-Rectum (Longitudinalmuskel)	0,6 [15]	0,7 [13]

stimmt. Dies ist so, obwohl die Maximalspannung des schwächsten untersuchten Muskels, des Longitudinalmuskels aus Kuh-Rectum und seines Fasermodells um ungefähr eine Größenordnung kleiner ist als die Maximalspannung des Skelettmuskels der Säugetiere und seines Fasermodells.

Auch die Temperaturabhängigkeit der isometrischen Spannung ist für jeden Muskel und seine Modelle gleich, obwohl die Temperaturabhängigkeit für verschiedenartige Muskeln sehr verschieden ist [*16*]. So nimmt die aktive Spannung des Skelettmuskels des Säugers und seiner Modelle bei Erniedrigung der Temperatur von 20 auf 0° auf $^1/_4$ ab [*16*], während die aktive Spannung des Froschmuskels und seines Fasermodells nur auf $^4/_5$ sinkt. Es bleiben also selbst die artspezifischen Unterschiede in der Kraft der einzelnen Muskeln beim Übergang zum Modell erhalten.

Anders als die maximale Spannung ist das Verkürzungsmaximum *aller* Modellkontraktionen gleich und sehr hoch. Es beträgt 80 bis 90% der Anfangslänge — von der Kontraktion des Zelläquators des Mitosemodells bis zur Kontraktion des Faser- oder Fadenmodells aus dem Skelettmuskel der Wirbeltiere (Tabelle 2). Das gleiche hohe Verkürzungsmaximum findet sich *immer* bei den lebenden Zellen und glatten Muskeln, dagegen bei lebenden Skelettmuskeln nur dann, wenn sie im sog. Delta-State sind [*18*]. Doch kann dieser bei jedem lebenden Skelettmuskel leicht erzeugt werden [*18*].

Tabelle 2. *Maximale Verkürzung der Vital- und Modellkontraktion in Prozent der Standardlänge.*

Art des Gewebes	Modell		Lebend
	Faden	Faser	
Fibroblasten			
Interphasezellen	—	~80 [*6*], [*9*]	~80
Zelläquator bei Zellteilung	—	~70 [*10*]	> 85
Skelettmuskel			
Kaninchen	70 [*17*]	~85 [*12*]	~40
Frosch	—	~80 [*14*]	~40
Glatter Muskel			
Anodonta adductor . .	—	> 80 [*15*]	> 80
Anodonta retractor pedis	~80 [*4*]	> 70 [*15*]	—
Rinder-Rectum (Longitudinalmuskel) .	—	~80 [*15*]	—

Um nicht mit Einzelvergleichen zu ermüden, fügen wir nur noch hinzu, daß auch gewisse sonderbare Eigentümlichkeiten der Muskelkontraktion, die außerhalb der Muskelkontraktion nie beobachtet wurden, wie das Quick-Release-Phänomen[1]) [*19*] und das Velocity-Load-Gesetz[2]) [*20*], [*21*] von Hill und Mitarbeitern ebenfalls der Modellkontraktion eigentümlich sind. Infolgedessen scheint es berechtigt zu sagen, daß der Kontraktionsvorgang sich durch die Isolierung auch quantitativ erstaunlich wenig ändert.

IV.

Die Modellsysteme aber sind so einfach, daß sich die Bedingungen der Motilität hier ohne große Mühe analysieren lassen. Denn das Modellsystem entsteht aus dem Modell, indem der Experimentator die Stoffe hinzusetzt, die nötig sind, um das zunächst tote Modell in Betrieb zu setzen — und also kennt er diese Stoffe und ihre Konzentrationen. Infolgedessen wissen wir, daß das kontraktile System nicht nur der im Modell gegebenen Proteine und des Betriebstoffes ATP oder ITP bedarf, um optimal zu funktionieren, sondern daß auch noch drei weitere Bedingungen erfüllt sein müssen.

1. muß die Reaktion des Systems etwa neutral sein.
2. müssen Elektrolyte in ungefähr physiologischer Ionenstärke anwesend sein.
3. muß Magnesium in Spuren vorhanden sein — und in gewissen besonderen Fällen auch Kalzium [*22*], [*23*], [*24*].

Die notwendige Magnesiumkonzentration scheint für alle Modellsysteme vom Zellmodell [*6*] bis zum Fasermodell des Skelettmuskels [*25*] gleich zu sein; sie ist aber ungefähr 100mal größer (nämlich m/100 Mg) [*6*], [*26*], wenn ITP als Betriebsstoff verwendet wird anstatt ATP, das bereits bei Anwesenheit von m/10000 Magnesium optimal für die Kontraktion verwendet wird [*6*], [*26*].

Die angegebenen ionalen Bedürfnisse des Systems sind in den lebenden Geweben mit ihren physiologischen Salzen und Puffern ohne weiteres erfüllt. Auf der anderen Seite aber zeigt die Analyse, daß das in den lebenden Geweben so reichlich vorhandene Kalium-Ion keine spezifischen Wirkungen auf den Kontraktionsprozeß ausübt. Es dient also im lebenden kontraktilen Gewebe offenbar nur der Erzeugung der Membranpotentiale und damit der Erregung.

Fehlt in einem sonst kompletten Modellsystem ATP und ITP ganz, so ist die Proteinstruktur des Systems so starr wie die Proteinstruktur eines totenstarren Muskels [*27*]. Denn auch der lebende Muskel fällt immer dann in Starre, wenn sein ATP ganz oder weitgehend aufgebraucht ist [*29*]. Starre bedeutet: hoher Widerstand gegen Dehnung.

Sind ATP oder ITP in optimaler Konzentration etwa zwischen 10^{-3} molar und 10^{-2} molar anwesend, so werden diese Betriebsstoffe von dem kontraktilen Protein der Modelle gespalten, während das fibrilläre Protein selbst in den Zustand maximaler Kontraktion übergeht. Gleichzeitig nimmt der Widerstand gegen Dehnung auf etwa 40% des Starrewertes ab [*12*], [*27*]. Wird die ATP- oder ITP-Konzentration über 10^{-2} molar hinaus weiter erhöht, so nimmt die Spaltungsgeschwindigkeit des ATP und die Stärke der Kontraktion wieder steil ab — bis auf Werte nahe Null (Fig. 4). Daß die Wechselwirkung zwischen Proteinen und Substrat durch überoptimale Substratkonzentrationen wieder abnimmt, ist in der Enzym-Chemie lange bekannt.

Wie gleichartig auch quantitativ ATP und ITP auf die Kontraktion von Zelle und Muskel wirken, geht aus Fig. 4 hervor. Sie zeigt, daß die Verkürzung von

[1]) Als Quick-Release-Phänomen wird die Tatsache bezeichnet, daß die Spannung aller Arten von lebenden Muskeln vollständig zusammenbricht und anschließend auf nahezu den alten Wert zurückkehrt, wenn dem Muskel während eines isometrischen Tetanus plötzlich eine freie Verkürzung von 5 bis 10% erlaubt wird. Das gleiche gilt für Modelle während der mit ATP-Spaltung verbundenen isometrischen Dauerkontraktion.

[2]) Das Velocity-Load-Gesetz drückt aus, daß die Verkürzung lebender Muskeln in einer sehr eigenartigen, bis heute noch nicht erklärbaren Weise von der Belastung des Muskels und von der Differenz zwischen dieser Last und der maximalen Muskelkraft abhängt. Diese sonderbaren Beziehungen folgen der Formel:

$$v = \frac{b(P_0 - P)}{P + a}$$

v = Verkürzungsgeschwindigkeit; P_0 = maximale Muskelkraft; P = Belastung; b und a = Konstanten, deren Größe von einer Muskelart zur andern und zum Modell verschieden ist.

Zellmodellen und Fibrillenmodellen in völlig identischer Weise von der Konzentration des Betriebsstoffes abhängt — unabhängig davon, ob dieser Betriebsstoff ATP oder ITP ist. Das ist ein eindrucksvoller Beweis für die Gleichartigkeit des kontraktilen Fundamentalvorgangs im ganzen Reich des Lebendigen.

Der Dehnungswiderstand der Proteinstruktur sinkt im überoptimalen Bereich der ATP- oder ITP-Konzentration weiter ab. Dieser Dehnungswiderstand kann aber auch im optimalen Bereich der ATP- oder ITP-Konzentration auf äußerst niedrige Werte gebracht werden, nämlich wenn die ATP-Spaltung durch Gifte [27] (wie das durch KUSCHINSKY und TURBA [28] als ATP-ase-Gift entdeckte Salyrgan) oder aber physiologisch durch den im lebenden Muskel vorhandenen

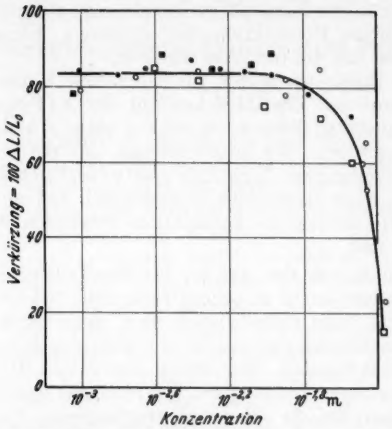


Fig. 4. Abhängigkeit des Verkürzungsmaximums von Fibrillenmodellen und von Interphasemodellen von der Nucleotidkonzentration. Fibrillenmodelle: ATP ●, ITP ■; Interphasemodelle: ATP ○, ITP □. (Nach Versuchen von HOFFMANN-BERLING [6] und H. PORTZEHL [25].)

MARSH-Faktor[1]) [22] unterdrückt wird [24]. Dann nimmt das Modell die Weichheit und die Geschmeidigkeit an, die den lebenden Muskel im Ruhezustand kennzeichnet [24]. Denn auch der lebende Muskel enthält die optimale ATP-Konzentration und spaltet

Tabelle 3. *Dehnungswiderstand von Fasermodell und Skelettmuskel in* (g/cm²) · (*L*/*ΔL*).

Zustand	Fasermodell	Skelettmuskel
Totenstarr.	> 7500 [27]	> 6000 [29]
Isometrisch kontrahiert	2200 [27]	~2000 [19], [30], [31]
Ruhe (erschlafft) . .	20 → 400 [24], [27]	20 → 400 [32], [33]

trotzdem ATP im Ruhezustand nicht — gehemmt durch seinen eigenen MARSH-Faktor. Tabelle 3 zeigt, daß der elastische Widerstand gegen Dehnung für den lebenden Muskel und das daraus hergestellte Fasermodell in Starre, Kontraktion und Ruhe gleich ist.

ATP und ITP haben also eine doppelte Wirkung auf die kontraktile Proteinstruktur: sie machen die Proteinstruktur weich und dehnbar, wenn sie nicht gespalten werden, und bewirken Kontraktion, wenn sie gespalten werden. Die erste der beiden Wirkungen bezeichnen wir weiterhin als Weichmacherwirkung.

Im Gegensatz zur Kontraktionswirkung ist die Weichmacherwirkung nicht streng spezifisch. Denn in dieser reversiblen Weichmacherwirkung können ATP und ITP auch durch andere — sogar anorganische — Polyphosphate ersetzt werden [6], [27].

Weichmacherwirkung und Kontraktionswirkung stehen in einem inneren Sinnzusammenhang. Falls nämlich die Gewebe und ihre Modelle beim Aufhören der ATP-Spaltung und der Kontraktion starr würden, so könnten die kontraktilen Strukturen nicht wieder erschlaffen.

Diese Weichmacherreaktion hat aber darüber hinaus in einem Spezialfall auch noch selbständige Bedeutung. Die Anwesenheit von ATP, dessen Spaltung verhindert ist, oder von anorganischen Polyphosphaten — wie Pyrophosphat — die vom lebenden Gewebe gar nicht wesentlich gespalten werden, führt zur Streckung von Zell- und Spindelapparat der Anaphasemodelle während der Mitose [7]. Auch diese Bewegung ist spezifisch und durch andere Weichmacher außer Polyphosphaten nicht hervorzurufen [7]. Es gibt also spezielle Proteinstrukturen, die sich unter den Bedingungen strecken, unter denen die kontraktilen Strukturen nur erschlaffen.

V.

Wir haben bisher aktive Modellkontraktionen nur beobachtet, wenn das ATP (oder auch unphysiologisch das ITP) gespalten wird. Ich führe noch einige weitere quantitative Beobachtungen an, die dafür sprechen, daß die ATP-Bindung nur am Weichmachereffekt und ausschließlich die ATP-Spaltung an der Kontraktion selbst schuld ist.

1. Die mechanische Leistung des daraufhin untersuchten Anodonta-Modells ist bei 0° C etwa 7mal kleiner als bei 20° C. Aber genau das gleiche gilt auch für die Geschwindigkeit der ATP-Spaltung (Tabelle 4).

Tabelle 4. *Mechanische Leistung und Geschwindigkeit der ATP-Spaltung durch 1 cm³ Anodonta-Modell.* (Nach G. u. M. ULBRECHT [34].)

	0° C	20° C	Verhältnis
Mechanische Leistung in g · cm · sec⁻¹ . . .	9	60	1:7
ATP-Spaltung in μ mol *P* · sec⁻¹ . .	0,028	0,19	1:7

2. Der einzige Unterschied zwischen Modellkontraktion und vitaler Kontraktion besteht in der verschiedenen Verkürzungsgeschwindigkeit — aber nur dann, wenn das Modell aus einem sich schnell verkürzenden Gewebe hergestellt ist, wie z. B. dem Skelettmuskel. Die Geschwindigkeiten der Verkürzungen von Zellen und Zellmodellen sind dagegen gleich (Tabelle 5). Die Verkürzungsgeschwindigkeit

Tabelle 5. *Verkürzungsgeschwindigkeit der Kontraktion in Prozent der Standardlänge pro Sekunde* (unbelastet).

		0° C	20° C	37° C
Skelettmuskel	lebend (Frosch)	~200 [35]	—	—
	Fasermodell (Kaninchen)	~20 [36]	~200 [25]	—
Glatter Muskel	Fasermodell (Anodonta)	~7 [34]	~22 [34]	—
Interphasezelle	lebend	—	—	~0,1 [37]
	Modell	—	—	~0,1 [6]

[1]) Der MARSH-Faktor ist ein in Wasser und wäßrigen Glyzerinlösungen extrahierbares Protein, das infolgedessen bei der Herstellung des Modells verloren geht. MARSH entdeckte 1951 [40], daß die Gegenwart eines in Muskelextrakt vorhandenen Faktors die ATP-Konzentration isolierter Muskelfibrillen hemmt. Das gleiche gilt für alle Arten von Muskelmodellen.

des lebenden Skelettmuskels ist etwa 10mal größer als die Verkürzungsgeschwindigkeit seines Fasermodells (Tabelle 5). Aber es hat sich gezeigt, daß auch die Geschwindigkeit der ATP-Spaltung durch den lebenden Muskel 10mal größer ist als die Geschwindigkeit der Spaltung durch das Modell [*11*].

3. Die ATP-Spaltung und die Kontraktion aller kontraktilen Strukturen vom Skelettmuskel bis zum Zellmodell wird reversibel vergiftet durch organische Schwermetallverbindungen wie Salyrgan, die die SH-Gruppen des Proteins blockieren, und ferner durch Polysulfonate, wie z. B. Germanin. Immer, wenn die Spaltung völlig vergiftet ist, ist auch die Kontraktion aufgehoben [*6*], [*25*].

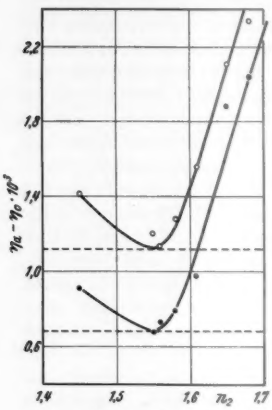


Fig. 5. Das Verhalten von Stäbchen- und Eigendoppelbrechung während der Kontraktion des Fasermodells. (Nach Versuchen von G. STRÖBEL [*39*].) Ordinate: Doppelbrechung. Abszisse: Brechungsindex der intermizellaren Flüssigkeit. ⊙—⊙ Unkontrahiert; ●—● um 70% kontrahiert. Ausgezogene Linien: Gesamtdoppelbrechung. Punktierte Linien: Eigendoppelbrechung. Kontraktion bei $p_H \sim 7$; Ionenstärke $\sim 0{,}1$ μ.

In allen diesen Fällen bleibt die Weichmacherwirkung durch die ATP-*Bindung* voll erhalten.

4. Es lohnt also, nach dem mechanischen Nutzeffekt der ATP-Spaltung zu fragen und diesen mit dem Nutzeffekt des lebenden Muskels zu vergleichen. Der maximale Nutzeffekt des *lebenden* Skelettmuskels ist durch A. V. HILL ermittelt. Dieser Autor setzt die mechanische Leistung und die Wärmebildung des Muskels zueinander in Beziehung, ohne weitere Annahmen zu machen, aus welcher Quelle Wärme und mechanische Energie der Muskelkontraktion stammen. Wird zum Vergleich die maximale mechanische Leistung des Fasermodells aus dem Musculus psoas des Kaninchens gemessen und mit der Energie der ATP-Spaltung durch das Modell in Beziehung gesetzt, so ergibt sich ein maximaler Nutzeffekt $\sim$40% [*36*]. Für den lebenden Froschmuskel berechnen sich aus den HILLschen Messungen maximale Nutzeffekte der Kontraktionsphase zwischen 30 und 40% [*38*].

Offenbar ist die ATP-Spaltung tatsächlich die Energiequelle der Kontraktion. Denn es müßte ein sehr sonderbares Zusammentreffen sein, wenn unter all diesen verschiedenen Bedingungen die ATP-Bindung, über deren Größe man nichts weiß, der mechanischen Leistung ebenso streng parallel ginge, wie es die ATP-Spaltung tut. Der Satz scheint zu Recht zu bestehen: ATP-Bindung macht die Proteinstrukturen weich und bewirkt Erschlaffung, ATP-Spaltung bewirkt Kontraktion.

VI.

Erkennt man das an, so wird man fragen, auf welche Weise verkürzt sich denn nun eigentlich die kontraktile Struktur, wenn das ATP gespalten wird? Hierüber läßt sich nur wenig sagen:

1. Die kontraktile Struktur von Gewebe und Modell besitzt die gleiche Doppelbrechung. Sie ist am Skelettmuskel und seinem Fasermodell genau gemessen. Die Doppelbrechung nimmt außerdem bei der Verkürzung auch um den gleichen Betrag ab. Diese Doppelbrechung und ihre Abnahme läßt sich aber unter den Bedingungen des Modells analysieren, d. h. in sog. „Stäbchendoppelbrechung" und sog. „Eigendoppelbrechung" der Stäbchen zerlegen (Fig. 5). Es zeigt sich, daß die Abnahme der Doppelbrechung auf einer Abnahme der Eigendoppelbrechung beruht, während die Stäbchendoppelbrechung konstant bleibt [*39*]. Die Konstanz der Stäbchendoppelbrechung bedeutet, daß die Anordnung der Eiweißstäbchen der kontraktilen Elemente während der Kontraktion genau so achsenparallel bleibt, wie sie vorher war. Die Abnahme der Eigendoppelbrechung aber zeigt, daß die einzelnen Eiweißstäbchen sich bei der Kontraktion verkürzen. Die sichtbare Kontraktion beruht also auf einer unsichtbaren Kontraktion der einzelnen Elementarteilchen der kontraktilen Struktur.

2. Fragen wir weiter, wie hängt diese Kontraktion der einzelnen Eiweißteilchen mit der ATP-Spaltung zusammen, so müssen wir uns mit einigen Andeutungen begnügen. Wir haben gesehen, daß die kontraktilen Proteine nur dann ATP spalten und sich kontrahieren, wenn Magnesium-Ionen zugegen sind und wenn die SH-Gruppen des kontraktilen Proteins nicht vergiftet sind.

Wir wissen aber aus der Stoffwechselchemie, daß Magnesium-Ionen in jedem Falle und SH-Gruppen meistens dann unentbehrlich sind, wenn es sich um die Umphosphorylierung von energiereich gebundenem Phosphat handelt. Wir wissen ferner, daß dabei die Energie dieser Bindung von der Phosphat spendenden Substanz auf die Phosphat empfangende Substanz übertragen wird. Die energiereiche, Phosphat spendende Substanz ist in unserem Fall ATP oder ITP. Die Substanz, die die Energie empfängt und in Arbeit umwandelt, ist das kontraktile Eiweiß. Die Unentbehrlichkeit von Magnesium-Ionen und SH-Gruppen spricht dafür, daß die Energie auch in unserem Fall durch eine Umphosphorylierung auf das Eiweiß übertragen wird und in mechanische Energie dadurch verwandelt wird, daß aus den energiereichen Eiweiß-Phosphatbindungen in einer Kettenreaktion energiearme Phosphatbindungen werden. Wenn so der Energiegehalt erschöpft ist, werden die phosphathaltigen Bruchstücke des ehemaligen ATP oder ITP wieder abgegeben, so daß der ganze Vorgang in seiner Bilanz aussieht wie eine einfache ATP-Spaltung.

Das letzte, was ich hier sagte, ist etwas spekulativ. Aber diese Spekulationen sind wahrscheinlich experimenteller Prüfung zugänglich. Und so werden sie geprüft werden.

Literatur.

[*1*] WEBER, H. H.: Naturwiss. **27**, 33 (1939). — [*2*] WEBER, H. H., u. H. PORTZEHL: Ergebn. Physiol. **47**, 369 (1952). — [*3*] SZENT-GYÖRGYI, A.: Chemical Physiology of Contraction in Body and Heart Muscle. New York, N.Y.: Academic Press Inc., Publishers 1953. — [*4*] DÖRR, D., u. H. PORTZEHL: Z. Naturforsch. **9b** (1954). — [*5*] VARGA, L.: Enzymologia [Den Haag] **14**, 196 (1950). — [*6*] HOFFMANN-BERLING, H.: Biochim. et Biophysica Acta **14**, 182 (1954). — [*7*] HOFFMANN-BERLING, H.: Biochim. et Biophysica Acta **15**, 226 (1954) — [*8*] HOFFMANN-BERLING, H.: Biochim. et Biophysica Acta **15**, 332 (1954). — [*9*] HOFFMANN-BERLING, H., u. H. H. WEBER: Biochim. et Biophysica Acta **10**, 629 (1953). — [*10*] HOFFMANN-BERLING, H.: Biochim. et Biophysica Acta **16**, 146 (1955). — [*11*] WEBER, H. H., and H. PORTZEHL: Progr. in Biophysics **4**, 60 (1954). — [*12*] WEBER, A.: Biochim. et Biophysica Acta **7**, 214 (1951). — [*13*] PAUSCHINGER, P. P., u. G. ULBRECHT: Unveröffentlicht. — [*14*] PORTZEHL, H.: Unveröffentlicht. — [*15*] ULBRECHT, G. u. M.: Z. Natur.

forsch. 7b, 434 (1952). — [16] WEBER, H. H.: Harvey Lect., Series 49, 32 (1953/54). — [17] PORTZEHL, H.: Z. Naturforsch. 6b, 355 (1951). — [18] RAMSEY, R. W., and S. F. STREET: J. Cellular a. Comparat. Physiol. 15, 11 (1940). — RAMSEY, R. W.: Ann. N.Y. Acad. Sci. 47, 675 (1947). — [19] GASSER, H., and A. V. HILL: Proc. Roy. Soc. Ser. B [London] 96, 398 (1924). — HILL, A. V.: Proc. Roy. Soc. [London], Ser. B 100, 108 (1926). — [20] FENN, W. O., and B. S. MARSH: J. of Physiol. 85, 136 (1935). — [21] HILL, A. V.: Proc. Roy. Soc. [London], Ser. B 127, 434 (1939). — [22] MARSH, B. B.: Biochim. et Biophysica Acta 9, 247 (1952). — [23] BENDALL, J. R.: Nature [London] 170, 1058 (1952). — [24] HASSELBACH, W., u. H. H. WEBER: Biochim. et Biophysica Acta 11, 160 (1953). — [25] PORTZEHL, H.: Biochim. et Biophysica Acta 14, 195 (1954). — [26] SPICER, S., and W. J. BOWEN: J. of Biol. Chem. 188, 741 (1951). — [27] PORTZEHL, H.: Z. Naturforsch. 7b, 1 (1952). — [28] KUSCHINSKY, G., u. F. TURBA: Experientia [Basel] 6, 103 (1950). — Naturwiss. 37, 425 (1950). — [29] BATE-SMITH, E. C., and J. R. BENDALL: J. of Physiol. 106, 177 (1947); 110, 47 (1949). — [30] BUCHTHAL, F.: Det. Kgl. Danske Vidensk. Selsk. Biol. Med. 17, Nr. 2 (1942). — [31] REICHEL, H.: Ergebn. Physiologie 47, 469 (1952). — [32] WÖHLISCH, E., u. H. G. CLAMANN: Pflügers Arch. 237, 590 (1936). — [33] HILL, A. V.: Proc. Roy. Soc. [London], Ser. B 136, 420 (1949). — [34] ULBRECHT, G. u. M.: Biochim. et Biophysica Acta 11, 138 (1953). — [35] HILL, A. V.: Proc. Roy. Soc. [London], Ser. B 138, 329 (1951). — [36] ULBRECHT, G. u. M.: Biochim. et Biophysica Acta 13, 319 (1954). — [37] LETTRÉ, H.: Persönliche Mitteilung. — [38] HILL, A. V.: Proc. Roy. Soc. [London], Ser. B 141, 503 (1953). — [39] STRÖBEL, G.: Z. Naturforsch. 7b, 102 (1952). — [40] MARSH, B. B.: Nature [London] 167, 1065 (1951).

Institut für Physiologie im Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung, Heidelberg.

Eingegangen am 14. Januar 1955.

Geschichtliche Linien und Problematik der Entwicklungsphysiologie*).

Von FRIEDRICH SEIDEL, Marburg und Mariensee.

Als vor genau 50 Jahren, am 19. September 1904, WILHELM ROUX vor der Versammlung Deutscher Naturforscher und Ärzte in Breslau seinen eindrucksvollen Vortrag „Die Entwicklungsmechanik, ein neuer Zweig der biologischen Wissenschaft"[1]) hielt, lagen seine ersten Experimente bereits 20 Jahre zurück. Damals schon hatte er wesentliche Richtlinien für die neue Forschungsweise entwickelt[2]). So konnte er jetzt eine erste Lese halten aus gleichgerichteten Untersuchungen. In ihrer ansehnlichen Zahl, ihrem Reichtum, ihrer Mannigfaltigkeit und hohen Bedeutung erinnerten sie an die Periode des Aufschwunges der analytischen Forschung in der Physik des 17. und 18. Jahrhunderts und in der Chemie des 19. Jahrhunderts.

Was ROUXs morphologisch-anatomische Arbeiten von denen seiner Lehrer HAECKEL und GEGENBAUR unterschieden hatte, war die physiologische Sehweise. Entscheidende Entdeckungen des 19. Jahrhunderts, wie die künstliche Synthese organischer Verbindungen, der Nachweis der Gültigkeit des Energieprinzips für alle organismischen Vorgänge, hatten die Physiologie in den Stand gesetzt, sich neben der Physik und Chemie zu einer exakten, erklärenden Wissenschaft zu entwickeln. Ihre Methoden: Messendes Studium aller Erscheinungen, Zergliederung des lebenden Körpers zur Aufklärung der Organfunktionen, Rückführung verwickelter Verhältnisse auf einfachere, erlaubten es zunehmend, die Lebensfunktionen des ausgewachsenen tierischen und pflanzlichen Körpers auf Grund der Gesetzmäßigkeiten zu verstehen, wie sie von anorganischen Systemen her bekannt waren. Diesen Weg war ROUX folgerichtig weitergegangen. Er hatte es unternommen, die physiologische Methode, die am erwachsenen tierischen und pflanzlichen Körper ausgebildet war, auch auf den Formwechsel der Organismen anzuwenden. Und er setzte sich zum Ziel, nicht nur innerhalb bestimmter Stadien der Entwicklung die Betriebsfunktionen zu studieren, sondern den in Bildung begriffenen Baukörper selbst zu analysieren und die Abänderungen seiner Gestalt und inneren Struktur als gesetzmäßig notwendige Vorgänge verstehen zu lernen.

Um zu ermessen, eine wie revolutionierende Tat dieses war und auf welche scharfen Widerstände sie stieß, obgleich die Funktionsphysiologie steigendes Ansehen genoß, muß man sich daran erinnern: Die Deszendenztheorie stand auf der Höhe ihres Erfolges. Für GEGENBAUR und HAECKEL war Ursachenforschung gleichbedeutend mit der Aufklärung des historischen Werdens in Stammes- und Individualentwicklung. Für sie bedeutete Beschreibung der Herkunft einer Form aus einer anderen bereits kausale Erklärung. Oft zitiert ist HAECKELs Wort von der „überflüssigen, thörichten Entwicklungsmechanik". Und wir wissen, daß er HANS DRIESCH nie geantwortet hat, als ihm dieser seine Abhandlung über: „Die mathematisch-mechanische Betrachtung morphologischer Probleme in der Biologie" zusandte und ihn bat, vorurteilsfrei zu prüfen, ob sich die Probleme der Entwicklung nicht auch von diesem neuen Standpunkt aus nüchtern betrachten ließen[3]). Als „mechanisch wirksam" wurden von den Vertretern der Deszendenztheorie neben Außenfaktoren stets wieder innere Antriebe eines Individuums angesehen: Kampf um Daseinsberechtigung, geschlechtliche Zuchtwahl, Gebrauch oder Nichtgebrauch von Organen. Das Individuum wurde nicht in Faktoren aufgelöst. Immer wurde es als Ganzes in die Untersuchung eingefügt. Es erschien unmöglich, Wesentliches über das Werden eines Individuums mittels einer analytischen Methode auszusagen.

Inzwischen hat sich die von ROUX auf der Naturforscherversammlung ausgesprochene Prophezeiung: „Die ursächlich-analytische Forschung wird sich nicht aufhalten lassen" weitgehend erfüllt. Die ursprünglich am tierischen Ei und Embryo erprobte Methodik ließ sich nicht nur auf die gesamte embryonale und postembryonale Entwicklung einschließlich der Organbildung und histologischen Differenzierung anwenden, auf Gestaltungsvorgänge während der Vollreife, des Alterns sowie auf die Regeneration. Auch die weiteren

*) Vortrag, gehalten auf der 98. Versammlung der Gesellschaft Deutscher Naturforscher und Ärzte in Freiburg i. Br. am 15. September 1954.

[1]) ROUX, W.: Vortr. u. Aufs. über Entw.mechan. der Organismen 1, 1 (1905).

[2]) ROUX, W.: Z. Biol. 21, 411 (1885). Neudruck: Gesammelte Abhandlungen über Entwicklungsmechanik der Organismen. Leipzig: Engelmann 1895.

[3]) DRIESCH, H.: Lebenserinnerungen. München u. Basel: Reinhardt 1951.

Vorgänge des Lebenszyklus, die die Entfaltung der nächsten Generation einleiteten, wurde der kausalen Betrachtung zugeführt: Die vegetative und geschlechtliche Fortpflanzung, die Keimzellenbildung, die Befruchtung und Parthenogenese. Das Problem der Wirkungsweise der Erbfaktoren wurde in gleicher Weise zu bearbeiten begonnen. Auf dem Wege über die Mutationsforschung griff die entwicklungsphysiologische Methode dann selbst auf die Untersuchung der Stammesentwicklung über und bahnte eine kritische Stellungnahme zu den fast unübersehbar gewordenen

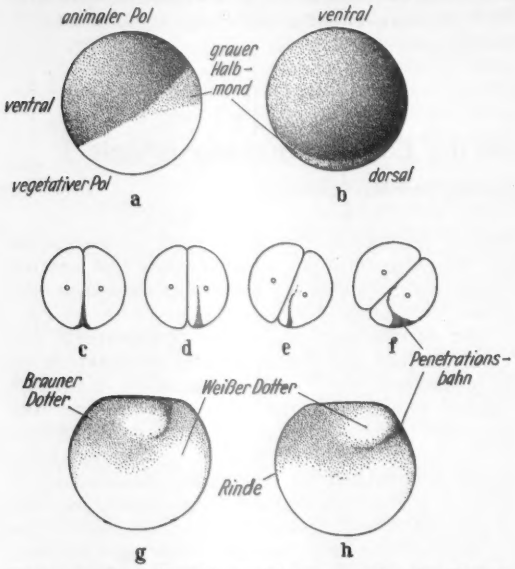


Fig. 1a—g. Rana (Frosch). Beziehungen zwischen der Pigmentstraße des Spermiums und der Richtung der ersten Furche im Ei (nach ROUX 1887). a Ei von der Seite nach Erscheinen des grauen Halbmonds. b Desgleichen vom animalen Pol gesehen. c—f Schematische Darstellung der Lage der ersten Furche zur Pigmentstraße des Spermas. g—h Schnitte durch Eier parallel der ersten Furchungsebene. h Eintrittsstelle nahe dem Äquator.

phylogenetischen Theorien an. — Eine auch nur annähernd vollständige Übersicht über die Ergebnisse dieser verzweigten Forschungen zu geben, würde die Möglichkeiten eines Vortrages und die Kraft eines Einzelnen überschreiten. Aber das wesentlich Neue war ja die *Methode*, mit der man an die Untersuchung der biologischen Formwechselvorgänge heranging. So mag hier versucht werden, die Schicksale dieser Methode an einigen Beispielen, vor allem aus Untersuchungen über die tierische Eientwicklung, zu verfolgen.

Das *zentrale Problem der Entwicklungsphysiologie* stellt sich durch den sichtbaren Verlauf des Entwicklungsgeschehens selber. Die lebendige Gestalt unterliegt einem steten Wandel. In jeder neuen Generation bildet sie sich neu aus Formzuständen, in denen man sie nur andeutungsweise oder gar nicht erkennen kann. Von einem beliebigen, gerade vorliegenden Formzustand aus, der uns zwar vertraut erscheint, aber dessen feinere Struktur wir meist nicht beschreiben können, müssen wir nach dem vergangenen und auch nach dem zukünftigen fragen: Ist es ein Geformtes oder ein Ungeformtes, aus dem sich eine Gestalt bildet? — Die Entwicklung würde im ersten Fall als Evolution, im zweiten Fall als Epigenese zu bezeichnen sein. Diese Begriffe, im Laufe der Geschichte sehr verschiedenartig definiert, umschreiben die ganz allgemeine Frage, die hier zur Erörterung stehen soll, die *Frage nach der morphologischen und physiologischen Struktur eines lebendigen formbildenden Systems:* Wie sind die früheren Zustände beschaffen, aus denen heraus die späteren verstanden werden müssen? Wie können sich in einem Raumgebilde an *dieser* Stelle und zu *diesem* Zeitpunkt *diese* Form und Struktur, an *jenem* Ort und in *jenem* Augenblick *jene* herausbilden? Es wird nach der zukünftigen Lokalisierung der Bauteile und nach dem Baugetriebe gefragt. Es wird gleichzeitig aus dem System des auf das Zukünftige abgestellten Baugetriebes die Struktur des gegebenen Zustandes zu ermitteln gesucht.

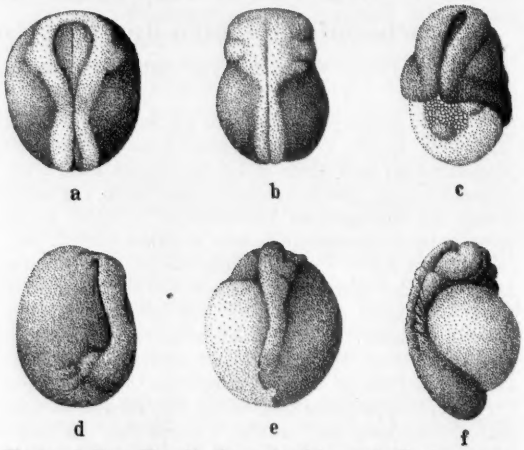


Fig. 2a—f. Rana (Frosch). ROUXs Anstichversuch. Erzeugung von Hemiembryonen und Postgeneration (nach ROUX 1888). a Normale Neurula von der Dorsalseite. b Desgleichen, Medullarrohr geschlossen. c Hemiembryo anterior, in Postgeneration begriffen. d Hemiembryo dexter mit fast schon vollendeter Postgeneration des Hautepithels. e Desgleichen, älter, aber mit geringerer Postgeneration. f Hemiembryo sinister, noch älter, fast ohne Postgeneration.

Bereits in seinen ersten Experimenten, die ja ROUX ohne jedes Vorbild unternahm, berührte er dieses Zentralproblem. Er stellte die Frage nach der *Bestimmung der Hauptrichtungen des Tieres im Ei:* Wodurch wird in dem zumeist runden Ei die spezielle Richtung der Mittelebene, der Symmetrieebene des künftigen Tieres bestimmt? Damit wäre seine Lage im Ei festgelegt.

Nach deskriptiven Beobachtungen ermittelt er zunächst die *Zeit*, in der eine solche Bestimmung möglich sein könnte. Im Stadium der Befruchtung findet er eine kennzeichnende Umordnung der Plasmasubstanzen, die sich außen durch Erscheinen des sog. grauen Halbmondes kundgibt (Fig. 1a, b). Es erscheint ihm möglich, daß dabei die Bestimmung der Symmetrieebene erfolgt. Willkürlich verändert er, um die *Ursache* dieses Vorgangs zu ergründen, die Eintrittsrichtung des Spermiums in das Ei. Die erste Furche folgt in großer Mehrzahl der Fälle dem willkürlich gewählten Befruchtungsmeridian, fällt mit ihm zusammen oder verläuft parallel zu ihm. Das histologische Bild unterstützt sein Ergebnis: Bei normalen Eiern liegt der Spermienpfad stets in der Ebene der ersten Furche (Fig. 1c—h). Durch den eindringenden Samenfaden, so folgert er, wird eine symmetrische Einstellung der

Plasmastruktur bewirkt, die die Symmetrieebene des künftigen Tieres bestimmt.

ROUX fragt dann nach dem *Ort der Gestaltungsursachen*. Er untersucht z.B., ob die unterschiedliche Orientierung der Eier zur Luftquelle einen Einfluß auf die Lagerung irgendwelcher Organe ausübt, und kann dieses verneinen. Entsprechendes beweist er für die Richtung des Lichteinfalles und für die Schwerkraft, was natürlich nicht bedeutet, daß z.B. die Schwerkraft nicht überhaupt gestaltend oder störend auf das Ei zu wirken vermag. Seinen Ergebnissen zufolge sind nach der Befruchtung die bestimmenden Faktoren der „typischen" Entwicklung sämtlich im Innern der befruchteten Eier zu suchen. Außen befinden sich nur Ausführungsenergien und Baumaterialien. Die Gestaltung des Eies geschieht nach der von ihm geprägten Ausdrucksweise in *Selbstdifferenzierung*, nicht in *abhängiger Differenzierung*.

Folgerichtig versucht ROUX schließlich zu entscheiden, ob die Entwicklungsursachen an bestimmte Teile des befruchteten Eies gebunden sind. „Zu diesem Zwecke versenkte ich", wie er in seinem Vortrag[1]) sagt, „eine spitze Nadel in das Froschei, nicht ohne ein geheimes Grauen darüber zu empfinden, daß ich es wagte, in so grober Weise in den geheimnisvollen Komplex aller Bildungsvorgänge eines Lebewesens einzugreifen". Der oft große, bis etwa ein Fünftel des ganzen Eiinhaltes betragende Verlust an Bildungs- und Nahrungsdotter hinderte die normalen Gestaltungsvorgänge meist nicht. Weder ist also alle Eisubstanz noch ist ihre vollkommen normale Anordnung zur Entwicklung normal gestalteter Embryonen nötig.

In anderen Fällen schaltete er nach der Zweiteilung eine der beiden ersten Furchungszellen (Fig. 1c) aus der Entwicklung aus. Er erhielt rechte und linke (Fig. 2d—f) bzw. vordere und hintere Halbembryonen (Fig. 2c) und demonstrierte sie auf der Naturforschertagung in Wiesbaden 1887. Jeder der Zellen ist das „Vermögen" (die Potenz) der aus ihr hervorgehenden Bildung eigen. Sie verfügt über alle zu ihrer Entwicklung nötigen, die besondere Gestaltung bestimmenden Energien in sich selber. Differenzierende Mitwirkung der anderen Eihälfte ist nicht erforderlich: die typische Entwicklung des Froschembryos erfolgt eine große Strecke weit durch Selbstdifferenzierung der ersten Furchungszellen und stellt daher eine Art Mosaikarbeit von Bildung der einzelnen Embryohälften für sich dar.

Als HANS DRIESCH 1891 einen vergleichbaren, aber sehr vervollkommneten Isolierungsversuch mit glücklicher Hand am Seeigelei anstellte — er trennte die beiden ersten Blastomeren durch Schütteln und später in kalziumfreiem Seewasser (Fig. 3) —, beobachtete er, daß die getrennten Blastomeren zwar eine Halbfurchung durchführten, daß sie sich dann aber nicht zu einer halben, sondern ganz gegen seine Erwartung zu einer ganzen Gastrula und in der Folge zu einer ganzen verkleinerten Pluteuslarve (Fig. 3e, h; f, i); entwickelten. Wiederum war das Vermögen der Selbstdifferenzierung dargetan. Aber darüber hinaus war etwas ganz Neues aufgewiesen: Das Vermögen zur Vervollkommnung eines Teiles zu einem Ganzen, eine echte Umordnung aller Teile, eine *Regulation*.

DRIESCH führte diese Entdeckung unmittelbar zum Vitalismus[3]). Er glaubte, aus seinen Versuchen schließen zu dürfen, daß *beliebige* Teilstücke eines Embryos sich zu neuen Ganzen vollenden könnten. Wenn *allen* Elementen der Gesamtheit gleichermaßen volle Entwicklungspotenzen eigen seien, dann bilde die aktuelle Lokalisierung des Bildungsgeschehens, — die Tatsache, daß *dieses* Element *diese, jenes jene* Leistung aus der Fülle seiner eigenen Potenzen heraus

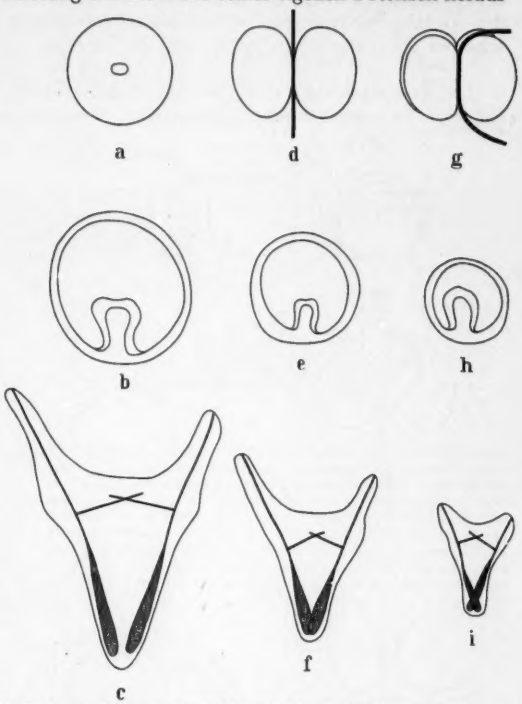


Fig. 3a—i. Echinus (Seeigel). Blastomerenisolierung durch vorübergehende Einwirkung Ca^{++}-freien Seewassers auf 2- und 4-Zellenstadien (nach DRIESCH 1900). a—c Normale Entwicklung. a Ei; b Gastrula. c Pluteuslarve. d Normales Zweizellenstadium, mit Trennungsebene für die Blastomeren. e, f Gastrula und Pluteus aus $^1/_2$-Blastomere. g Normales Vierzellenstadium. h, i Gastrula und Pluteus aus $^1/_4$-Blastomere, entsprechend der Trennungslinie der. Fig g.

verwirkliche und alle zusammen immer eine harmonische Gestalt zustande brächten, — ein unlösbares Problem. Es sei, meinte er, undenkbar, daß eine Struktur materieller Art, eingestellt auf die Lieferungen für ein bestimmtes Endziel, das bleiben könnte, was sie wäre, wenn man ihr beliebige Teile nähme oder wenn man ihre Teile beliebig verlagere. Keine materielle Struktur könne den Erfordernissen der regulierenden harmonisch-äquipotentiellen Systeme genügen. Er schrieb die harmonische Lenkung des Formbildungsgeschehens einem nicht-materiellen, außerräumlichen, aber in den Raum hinein wirkenden kausalen Agens, einer „Entelechie" zu und nahm diese Überlegungen zum Anlaß, seine Lehre von der Autonomie, der Eigengesetzlichkeit des organischen Geschehens zu begründen.

Wenn die experimentierenden Forscher in ihrer Gesamtheit auch DRIESCH auf seinem Wege nicht folgen konnten, so hatten seine mit ungeheurer Wucht und Eindringlichkeit vorgetragenen Argumente doch den einen Erfolg, daß die Kennzeichen eines lebendigen Systems in seiner Entwicklung einmal mit aller Deutlichkeit vor aller Augen sichtbar gemacht waren. Aus den heftigen Diskussionen zwischen ROUX und DRIESCH

erstand das Problem der Struktur lebendiger Systeme in seiner ganzen Schwere. Es blieb zu fragen, ob überhaupt mittels kausaler Analyse vertiefte Einsicht in den Aufbau eines harmonisch-äquipotentiellen Systems zu gewinnen sei. In jedem Fall schien für die Planung und Ausführung der Experimente besondere Umsicht geboten, um sich nicht von vornherein der Gefahr auszusetzen, wesentliche Systemeigenschaften des Lebendigen außer acht zu lassen.

Die *Analyse* wandte sich zunächst räumlich immer kleineren Teilsystemen innerhalb der Eier, in einzelnen

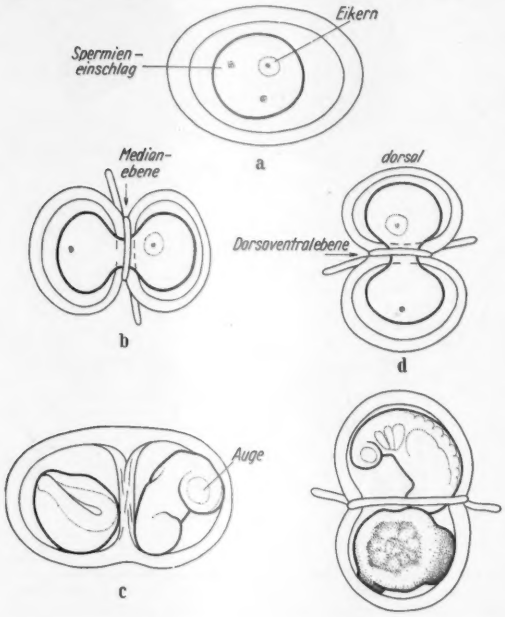


Fig. 4a—e. Triton (Molch). Prüfung der Fähigkeiten verschiedener Eibereiche durch Schnürung (nach SPEMANN 1901—1928). a Ei innerhalb der Gallert-Hülle. b Einschnürung kurz nach der Besamung. c Ergebnis aus b: linke Hälfte haploid, rechte diploid. Späteres Ergebnis: zwei ganze Embryonen, der haploide Embryo links im Stadium noch nicht ganz geschlossener Medullarwülste, der diploide rechts mit Anlage von Kopf und Schwanz. Die Schnur hatte median gelegen. d Ähnlicher Versuch, bei dem die Lage der Schnur im Gastrulastadium als frontal erkannt werden konnte. e Ergebnis aus d: oben ein ganzer Embryo mit Ursegmenten, Augenblasen und Kiemenwülsten, unten ein Bauchstück. Für dieses Ergebnis ist nicht die Lage des Eikernes, sondern die Konstitution der Zytoplasma-Bezirke maßgebend.

Plasmaregionen oder in einzelnen Furchungszellen zu. Auch zeitlich wurde die Betrachtung auf immer kürzere Abschnitte des Entwicklungsgeschehens gerichtet.

Daß diesen Untersuchungen, denen die Eier mancher Meerestiere günstige Objekte boten, in der Deutschen Zoologischen Station in Neapel, der Gründung ANTON DOHRNS, schon früh eine wahre Heimstätte erwuchs und Forscher aus vielen Ländern hier ihre Erfahrungen austauschen konnten, brachte der jungen Wissenschaft die Strenge der Durchbildung und ihre Weite. So fand die bisher vorwiegend beschreibend arbeitende Zellenforschung sich zum entwicklungsphysiologischen Experiment. Schon die Brüder OSKAR und RICHARD HERTWIG hatten nach ihrer entscheidenden Entdeckung der Verschmelzung von Ei- und Samenkern bei der Befruchtung des Seeigeleies (1875) begonnen, Abänderungen dieses Vorganges unter dem Einfluß äußerer Bedingungen zu studieren. Sie hatten 1887 als erste gesehen, daß man durch Schütteln der Eier neben kernhaltigen auch kernlose Fragmente herstellen, daß man diese besamen kann und diese sich als halbkernige Merogone zu ebenso gestalteten Larven entwickeln wie ein ganzes kernhaltiges Ei. Es ist THEODOR BOVERI gewesen, der, von RICHARD HERTWIG angeregt, auf diesem Wege die Untersuchung der Frage nach der *Bedeutung des Kernes in der Eientwicklung* begann[4]). Er ersann eine Menge von Möglichkeiten, den Kern oder den Gehalt der Kerne gegenüber dem Protoplasma zu verändern: Aus solchen Experimenten vermag BOVERI — unabhängig von dem amerikanischen Zytologen SUTTON — 1903 die Chromosomentheorie der MENDELschen Vererbung zu begründen. Über das zeitliche Verhältnis der Wirkung von Kern und Plasma spricht er eine bestimmte Ansicht aus. Nach dieser sind in der Entwicklung zwei Perioden vorhanden, „eine erste, in der die Konstitution des Eiplasmas maßgebend ist, während von den Chromosomen nur gewisse generelle Qualitäten gefordert werden, und eine zweite, in welcher die Chromosomen durch ihre spezifischen Eigenschaften zur Geltung kommen". Auf der Scheidegrenze zwischen beiden Perioden beginnt der erste Differenzierungsvorgang, der zur Bildung der Körpergrundgestalt führt, die Gastrulation.

Daß dem *Zytoplasma* eine Architektur mit bestimmt lokalisierten Teilbezirken zukommt, mochten zu dieser Zeit die Schnürungsversuche von HANS SPEMANN (1901 bis 1903) ahnen lassen[5]). Nur aus dem rechten oder linken (Fig. 4b, c) oder dem dorsalen Eibezirk (Fig. 4d, e) ging ein ganzer Embryo hervor, der ventrale Eibezirk brachte es immer nur zu einem Bauchstück (Fig. 4d, e, unten). Genaueres ließ sich an Experimenten erkennen, die an den Eiern gewisser Würmer und Weichtiere gemacht wurden. Defektversuche hatten bei diesen meist ähnliche Ergebnisse wie die Anstichversuche von ROUX gehabt. Oft heben sich innerhalb des Plasmas einzelne Bezirke sichtbar heraus, wie z.B. die Polplasmen am Ei von Dentalium, der marinen Elefantenzahnschnecke (Fig. 5b, e). Nach ihrer Entfernung (Fig. 5g, k) fehlen der Larve bestimmte Organe (Fig. 5i, l). Man nannte solche Keimgebiete mit einem Ausdruck von HIS (1874), einem Vorbereiter entwicklungsphysiologischer Gedanken, „organbildende Keimbezirke". Der Begriff war zunächst rein topographisch gedacht, erhielt aber durch den Nachweis der Selbstdifferenzierungsbefähigung von manchen Blastomeren auch kausalen Inhalt. Heute, wo wir wissen, daß vielerlei Wechselwirkungen zwischen den Plasmen nötig sind, bis eine Organanlage entstehen kann, wird man besser von „Faktorenbereichen des Eiplasmas" oder einfach „Plasmabereichen" sprechen[6]).

Einen ersten Einblick in die Art solcher *Wechselwirkungen zwischen Keimbezirken* verdanken wir dem Lebenswerk von HANS SPEMANN. Auf Beobachtungen

[4]) BOVERI, TH., H. SPEMANN, F. BALTZER u. a.: In memoriam Anton Dohrn. Naturwiss. 28, 787 (1940). — BOVERI, SPEMANN, BALTZER, E. B. WILSON u. a.: Erinnerungen an THEODOR BOVERI. Tübingen: Mohr (Paul Siebeck) 1918.

[5]) SPEMANN, H.: Experimentelle Beiträge zu einer Theorie der Entwicklung. Berlin: Springer 1936.

[6]) SEIDEL, F.: Entwicklungsphysiologie der Tiere. Sammlung Göschen, 2. Bde. Berlin 1953.

von GUSTAV BORN (1894) aufbauend, entwickelte SPEMANN von 1901 an[7]) seine Methode der embryonalen Transplantation. Als eine sehr günstige Angriffsstelle, um die ganz allgemeine Frage zu klären, ob Teile des Organismus, die im erwachsenen Zustand aufs genaueste zusammenwirken, sich auch unter Wechselwirkung entwickeln, erschien SPEMANN die Entwicklung des Wirbeltierauges. Der bilderzeugende Apparat, die Linse, entsteht aus der Epidermis, der bildempfangende dagegen, die Netzhaut, wird vom vorderen Teil der Hirnanlage geliefert. SPEMANN nahm einem Embryo des Teichmolches Triton taeniatus die linsenbildende Epidermis und einen Teil der Augenblase (Fig. 6a, b). Bei der Heilung der Wunde gelangte benachbarte Epidermis über die regulierende Augenblase. Diese regte die unvorbereitete Epidermis zur Bildung einer Linse an (Fig. 6c, rechts, d, e). So offenbarte sich hier ein klarer Fall einer abhängigen Differenzierung. Die Epidermis hatte das Vermögen, sich differenzierend beeinflussen zu lassen, auf eine Außenwirkung tätig zu reagieren. Die Augenblase dagegen besaß das Vermögen zu differenzierenden Einwirkungen, zur *Induktion*. — Ein Jahrzehnt später entdeckte SPEMANN ein zweites Beispiel für einen solchen Vorgang: Die induzierende Wirkung des Urdarmdachs in der Gastrula des Molchkeimes, durch die in der darüberliegenden Epidermis Medullarplatte entsteht. Diese konstituierende Induktion ist ein wesentlicher Teil derjenigen Wirkungsvorgänge, die SPEMANN in der hier in Freiburg mit HILDE MANGOLD veröffentlichten entscheidenden Arbeit dem Begriff Organisator[5]) zuordnet. Professor BAUTZMANN wird anschließend darüber ausführlich berichten.

Bei der Ausgestaltung des Bildungsproduktes spielen noch zwei andere Arten der Wechselwirkung eine Rolle. Sie äußern sich als *polarisierende Einflüsse*, durch die von einem Blastem aus im andern eine bestimmte Ordnung hergestellt wird. Oder sie zeigen sich, was besonders HOLTFRETERS Explantate von embryonalen Blastemen veranschaulichen, als Kräfte der Anziehung oder Abstoßung zwischen Blastemen und Plasmen, als *positive oder negative Affinitäten*.

Alle drei Prinzipien gegenseitiger Einwirkung, Induktion, polarisierende Einflüsse, Affinitäten, sind bereits in frühesten Stadien innerhalb der Eizellen nachweisbar. Diese Erkenntnisse machten neue *grundsätzliche Überlegungen über die Eistruktur, über den Ablauf der Entwicklung und über die Verfahrensweise der Untersuchungen* nötig. Hatte DRIESCH noch glauben dürfen, es gäbe harmonisch-äquipotentielle Systeme, so ließ sich jetzt diese Ansicht nicht mehr aufrecht erhalten. Soweit Untersuchungen mit verfeinerter Methodik darauf gerichtet waren, erwies sich die Eistruktur niemals als isotrop. Auch für das See-

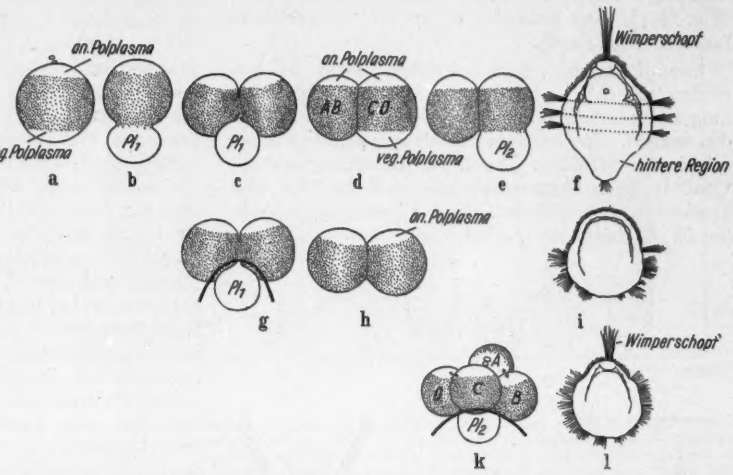


Fig. 5a—l. Dentalium (Schnecke). Verteilung des vegetativen Polplasmas bei normaler Furchung und Entwicklungsergebnisse nach Entfernung des Pollappens in verschiedenen Stadien (nach WILSON 1904 aus SEIDEL 1953). a Ei nach der Besamung mit animalem und vegetativem Polplasma. b Bildung des ersten Pollappens (Pl_1) vor Beginn der ersten Furchung. c Einschneiden der ersten Furche. Kleeblattstadium. d Zweizellenstadium. Vegetatives Polplasma der CD-Zelle zugeteilt. e Bildung des zweiten Pollappens (Pl_2) für die nächste Furchungsteilung. f Normale Trochophoralarve. g Abtrennung des ersten Pollappens. h Zweizeller ohne vegetatives Polplasma. i Entwicklungsergebnis aus h: Der Larve fehlen hintere Region und vorderes Ganglion mit Wimperschopf (Sinnesorgan). k Abtrennung des zweiten Pollappens. l Entwicklungsergebnis aus k: vorderes Ganglion mit Wimperschopf vorhanden. Hintere Region fehlt.

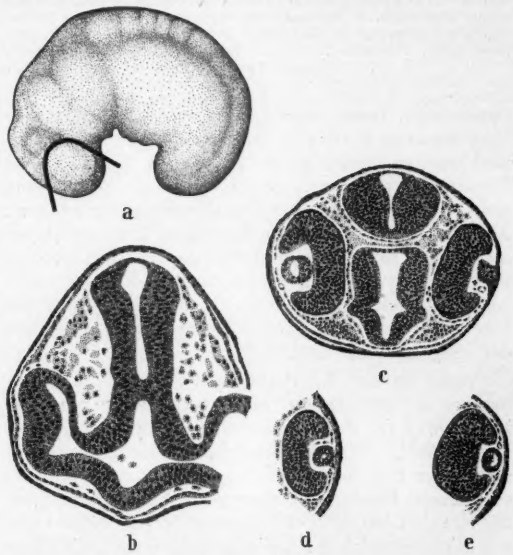


Fig. 6a—e. Triton taeniatus (Teichmolch). Induktion einer epidermalen Linse vom Augenbecher aus (nach SPEMANN 1904). a Embryo mit Operationsfeld. b Querschnitt durch den Kopf eines Embryos nach der Entfernung der linksseitigen Linsenbildungszellen und eines Teiles vom linken Augenbecher (in der Figur rechts). Rechte Augenanlage wandelt sich gerade von der Augenblase zum Augenbecher um. c Etwas ältere Larve. Normales Auge weiterentwickelt. Linsenbläschen von der Epidermis abgeschnürt und durch Bindegewebszellen von ihr getrennt. Bildung von Linsenfasern. Auf der Operationsseite (in der Figur rechts) Augenbecher wieder hergestellt. Kleiner als der normale. Neubildung der Linse aus Epidermis der Augennachbarschaft, die die Operationswunde verschlossen hatte, durch Induktion vom Augenbecher aus. d, e Spätere Stadien eines neugebildeten Auges.

[7]) SPEMANN, H.: Forschung und Leben. Stuttgart: Engelhorns Nachf. 1943.

igelei, das Objekt DRIESCHs, wurde dies durch JOHN RUNNSTRÖM und durch SVEN HÖRSTADIUS (1928) aufgedeckt[8]). Bei einer Durschschneidung des Eies in animal-vegetativer Richtung vermag sich nur die vegetative Hälfte zu einem Ganzen zu entwickeln (Fig. 7b, g). Der animalen fehlen die Gastrulationsfaktoren (Fig. 7a, d).

Stets konnten — auch bei diesen „wenig differenzierten" Eiern[6]) — bereits von Anfang der Entwicklung an unterschiedliche Faktorenbereiche aufgefunden werden. *Eier erweisen sich als organisierte Systeme mit* eigener Struktur. Durch die Anordnung und die Qualität ihrer Faktorenbereiche sind die Eier aller Tierformen unterschieden. *Jedes Ei erhält seine Struktur im Kreislauf des Lebens von seinem mütterlichen*

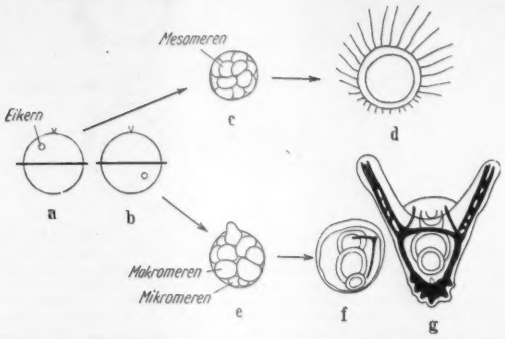


Fig. 7a—g. Arbacia (Seeigel). Entwicklungsergebnisse äquatorialer Durchschneidung und Besamung der Fragmente (HÖRSTADIUS 1937 aus SEIDEL 1953). a, b Experiment. c Furchung der animalen Hälfte. d Entstehung einer Blastula mit vergrößertem Wimperschopf aus dieser. e Furchung der vegetativen Hälfte mit Mikromeren am ursprünglich vegetativen Pol. f, g Verschiedene Ergebnisse aus e. f Ovoide Larve mit Darm und Skelett. g Pluteus, ganze Larve.

Organismus. Omne ovum ex vivo, wie man in Umkehrung des alten HARVEYschen Satzes sagen muß. Entwicklung geschieht nicht aus einem Gestalt- und Strukturlosen heraus. *Entwicklung ist Umwandlung des Organismus von einer Gestaltordnung zur anderen.* Aufgabe der Entwicklungsforschung kann es daher nicht sein, sich um eine Erklärung für die genuine Entstehung von Form zu bemühen, sondern sie untersucht lediglich die Vorgänge, die zur Umformung der bereits gegebenen Ei- und Keimstruktur in diejenige der ausgebildeten Gestalt führen.

Wenn in der Eistruktur schon von Anfang an bestimmte Faktorenbereiche hervortreten, so muß dies im *Umfang der Regulationen* zum Ausdruck kommen. Eigenständige Faktorenbereiche in den Eisystemen stellen der Regulationsbefähigung der Eiteile unüberschreitbare Hindernisse entgegen. Entfernt man sie aus dem Ei, so wird der Embryo defekt oder kann sich nicht entwickeln. Im allgemeinen sind allerdings die Faktorenbereiche nicht ganz scharf gegen die Umgebung abgegrenzt, sondern laufen an ihrem Rand in ein mehr oder weniger ausgedehntes *Gefälle* aus. Die Plastizität eines solchen Gefälles (Gradienten) erlaubt dann weitergehende Regulationen, als dies bei scharfer Abgrenzung in den sog. „Mosaikkeimen" möglich ist. Häufig sind im Zusammenhang mit der gefälleartigen Anordnung die Faktorenbereiche selbst wieder in sich regulationsfähig, wie es SPEMANNs Amphibienzwillinge und die von OTTO MANGOLD inaugurierten Verschmelzungen[9]) von kreuzweise übereinandergelegten Zweizellenstadien beweisen.

Der schrittweise verfeinerten Analyse der Eistruktur folgend, mußte sich die Begriffsbildung vertiefen. Man konnte nicht mehr schlechthin von der prospektiven *Potenz* eines Keimes oder Keimteiles sprechen, sondern ging dazu über, mehr und mehr die unmittelbar von einem Faktorenbereich ausgehenden Wirkungen zu benennen. Dabei war es entscheidend, auch das *Verhältnis des Ganzen zu den Teilen* mit in die Beschreibung einzubeziehen. Dem kam der Arbeitsbegriff *„Embryonales Feld"* entgegen. Er wurde zuerst von SPEMANN (1921), GURWITSCH (1921) gebraucht, dann von PAUL WEISS (1926) ausführlich definiert[10]). Auch in der Physik, der er entnommen ist, waren es Formbildungen, zu deren Beschreibung der Feldbegriff diente. In der Entwicklungsphysiologie versteht man unter „Feld" den „Inbegriff von inneren Bindungen, welche ein organisiertes Material von unorganisiertem unterscheiden". Ein Feld wird einem bestimmten Substrat, einem Materialbereich zugeordnet gedacht. Es kennzeichnet die Systemeigenschaften dieses Bereiches, die physiologische Struktur. Nimmt man einem Blastembereich Zellen oder einem Plasmabereich Plasmateile oder führt ihnen andere zu, so kann das Feld sich auf die neuen Bereichsgrenzen transponieren. Seine Proportionen bleiben dabei unverändert.

Natürlich eignet sich der Feldbegriff nur zu einer vorläufigen Beschreibung. Die Eigenschaften eines Feldes sind nicht leichter zu begreifen als die eines harmonisch-äquipotentiellen Systems. Aber für die Analyse bedeutet es bereits einen Gewinn, Systemeigenschaften und Substrateigenschaften getrennt voneinander beschreiben zu können, die Eingliederungsweise der einzelnen Faktoren in das System einsichtig zu machen oder mindestens in einem Bild darzustellen.

Felder können je einen einzigen Faktorenbereich oder auch mehrere verschiedene Faktorenbereiche umfassen. Die Analyse der Wirkungen und Wechselwirkungen von Faktorenbereichen trägt damit zugleich zur Analyse der Feldstruktur im Raum und in der Zeit bei. Denn *Struktur*, morphologisch als Ordnungsprinzip von Elementen definiert, bedeutet physiologisch[11]) das Prinzip der Verknüpfung von Kausalreihen im räumlichen Nebeneinander und zeitlichen Nacheinander. Die Struktur eines Feldes würde sich zusätzlich dadurch auszeichnen, daß ein bestimmtes harmonisches Gleichgewicht in der Ordnung der Elemente und der Verknüpfung der Kausalreihen sich jeweils immer aufrecht zu erhalten vermag.

Ohne übergrobe Vereinfachung dürfte man nicht annehmen, es würde sich bei den gegenseitigen Wirkungen der Faktorenbereiche um einfache chemische Reaktionen handeln, und so war es dem lebenden System gemäß, wenn CURT HERBST entsprechend den reizphysiologischen Vorgängen am ausgewachsenen Organismus eine solche Reaktion als durch einen Reiz eingeleitet auffaßte und dem 1901 in seiner Schrift *„Formative Reize* in der tierischen Ontogenese" Aus-

[8]) RUNNSTRÖM, J.: Roux' Arch. 113, 556 (1928). — HÖRSTADIUS, S.: Acta zool. (Stockh.) 9, 1 (1928).

[9]) MANGOLD, O.: Roux' Arch. 47, 250 (1920). — MANGOLD, O., u. F. SEIDEL: Roux' Arch. 111, 494 (1927).

[10]) WEISS, P.: Abh. theor. Biologie 23 (1926).

[11]) JORDAN, H. J.: Acta biotheoretica 1, 100 (1935).

druck gab[12]). Mindestens waren die Reaktionsvorgänge mit DRIESCH als *Auslösungsvorgänge* zu bezeichnen, bei denen der Ursache die Wirkung nicht adäquat ist, sondern durch einen relativ geringfügigen Anstoß der Entwicklungsablauf eines ganzen Systems in Gang gesetzt wird[13]).

Die Reize oder Auslösungen verlaufen von Keimbezirk zu Keimbezirk in wechselseitiger Richtung. Ein zu einer bestimmten Entwicklungsleistung induzierter Keimbezirk ist etwa zu einer polarisierenden Rückwirkung auf den Induktor imstande. SPEMANN beschrieb *Induktionsketten:* Mehrere Organbildungsvorgänge sind dadurch miteinander verzahnt, daß eine durch Induktion hervorgerufene Organanlage wieder Ausgangsort für neue, auf die Bildung anderer Anlagen gerichtete Induktionen wird. Ähnliche Erfahrungen, insbesondere über die Reaktionsfolge im Insektenei, gaben Anlaß, ein *allgemeines Prinzip der Entwicklung*[14]) zu formulieren: *Alle Gestaltwandlungen sind der sichtbare Ausdruck von strukturellen Bewegungsvorgängen.* Bewegungen von einzelnen Blastemen, Plasmen oder Plasmateilchen schaffen Ausgangspunkte für Reaktionen. Durch diese werden wieder weiterführende Bewegungsvorgänge mit neuen Reaktionsmöglichkeiten ausgelöst. *Immer wechseln in der Entwicklung Bewegungsvorgänge und Auslösungsreaktionen miteinander ab* (Fig. 8). Die *Bewegungsvorgänge aber nehmen einen systemeigenen Verlauf,* aus dem ihre unmittelbare ursächliche Beziehung zu den embryonalen Felderscheinungen sichtbar wird. *Bewegungen* sind nicht autonom, sondern *werden durch das übergeordnete Ganze gesteuert.* Sie bleiben auch nach Störungen des Systems dem neuen Ganzen harmonisch eingepaßt (Fig. 9). Lediglich in dem Maße, in dem *sie* sich frei entfalten, können Regulationsvorgänge an abgeänderten Systemen oder Teilsystemen sich durchsetzen, können sich Eigenschaften des embryonalen Feldes verwirklichen. Nur in bewegungsfähigen Systemen stellt sich stets derjenige Gleichgewichtszustand der Blasteme, Zellen, Plasmen, Plasmateilchen wieder her, der die Grundlage harmonischer Körpergestaltung bildet. *Auf diese Weise sind die Faktorenbereiche, welche die Entwicklungs- und Bewegungsreaktionen tragen, selbst wieder dem dynamischen System des übergeordneten Keimganzen eingefügt.* Ort und Ausmaß *ihrer* Wirkung werden von *diesem* bestimmt. Neben der Untersuchung der *Substanz*verhältnisse wird daher das Studium der Bedingungen für den *Bewegungsablauf* zu einer entscheidenden Voraussetzung für ein zukünftiges Ver

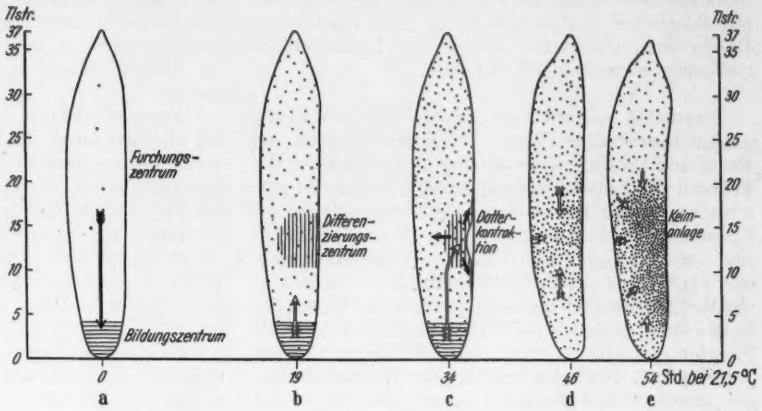


Fig. 8a—e. Platycnemis (Libelle). Schematische Darstellung des frühen Reaktionsablaufes im Ei bis zur Bildung der Keimanlage. Ordinate: Eilänge in Teilstrichen. Abszisse: Entwicklungszeit in Stunden. (Nach den Untersuchungen von SEIDEL 1926—1934.) Linke Seitenansichten. In c die linke Eiseite in die Zeichenebene gedreht, um das Differenzierungszentrum der linken Seite im optischen Schnitt zu zeigen. a Vierkernstadium. Die Furchungskerne *bewegen* sich vom Furchungszentrum aus in Richtung zur Eioberfläche. Diejenigen, die zum Hinterende gelangen (Pfeil), vollziehen mit den plasmatischen Faktoren des Bildungszentrums (waagerecht schraffiert) eine *Auslösungsreaktion.* b 256-Kernstadium. Folge dieser Reaktion ist wieder ein *Bewegungsvorgang* (Diffusionsvorgang? Ordnungsvorgang?). In Richtung des hohlen Pfeiles vollzieht sich eine Veränderung des Plasmazustandes im Plasma-Dotter-System, durch den das Plasma eine veränderte Konstitution im Sinne stärkerer Gelierung erhält. c 512-Kernstadium. Dieser Bewegungs- und Ordnungsvorgang führt zu einer *Reaktion* im Differenzierungszentrum (senkrecht schraffiert), die sich in einer *Kontraktionsbewegung* äußert (dunkle Pfeile): Das Plasma-Dotter-System zieht sich zusammen, hebt sich dadurch vom Chorion ab und regt die Zellen der Eioberfläche an, sich in dem freien Raum zu sammeln. d Indem sich die Kontraktionsbewegung vom Differenzierungszentrum nach vorn und hinten sowie nach den Seiten fortsetzt und Raum für die gesamte Keimanlage freigibt, können die sich zusammenscharenden Zellen (hohle Pfeile) die Gestalt der Keimanlage aufbauen. Das von der Eioberfläche abgehobene Plasma-Dotter-System bildet eine Matrize für die Prägung der Keimanlage. Da dieser Vorgang im Differenzierungszentrum anhebt, sind die dort befindlichen Zellen vor den übrigen bis in späte Stadien hinein in der Differenzierung voran. e Stadium der homogenen zweiteiligen Keimanlage, deren linker Seitenteil dem Beschauer zugewandt ist.

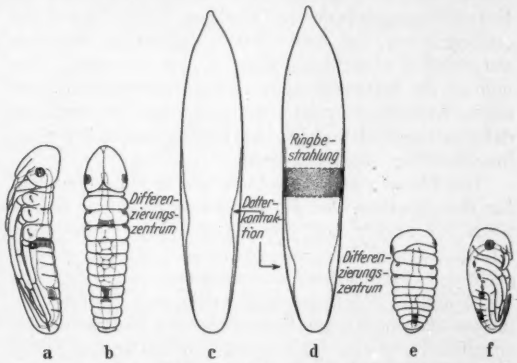


Fig. 9a—f. Platycnemis (Libelle). Schematische Darstellung der Regulierung von Bewegungserscheinungen im Ei nach Abänderung des im Ei zur Verfügung stehenden Raumes. Ansichten von der Dorsalseite (nach SEIDEL 1929, 1934). a, b Normaler Embryo von der Seite und dorsal vor dem Schlüpfen, dargestellt in der Größe der Keimanlage. c Normale zweiteilige Keimanlage während ihrer Ausbildung im Ei. Kontraktion des Plasma-Dotter-Systems im Differenzierungszentrum (vgl. Fig. 8c). d Einschränkung des Eiraumes auf die hintere Hälfte durch Ringbestrahlung mit dem UV-Strahlenstichapparat. Die Ringbestrahlung begrenzt die Bewegungsfähigkeit des Plasma-Dotter-Systems. Daraufhin hebt im hinteren Eiteil eine dem Normalfall gegenüber abgeänderte, aber zum neuen Ganzen harmonisch gelagerte Dotterkontraktion an. Entsprechend ist das Differenzierungszentrum verschoben, so daß die entstehende Bildung den neuen Eiraum harmonisch ausfüllen kann: e, f Harmonische Zwergbildung nach Abschnürung des hinteren Eiteiles in Höhe der Ringbestrahlung von d, Dorsalansicht und Seitenansicht.

[12]) HERBST, C.: Formative Reize in der Tierischen Ontogenese. Georgi, Leipzig 1901.

[13]) DRIESCH, H.: Analytische Theorie der organischen Entwicklung. Leipzig: Engelmann 1894.

[14]) SEIDEL, F.: Verh. dtsch. zool. Ges. Freiburg 1936, 291.

ständnis der Keimstruktur und des Entwicklungsgeschehens.

Dieses Prinzip der *Entwicklung als eines Struktur- und Formwechsels*, einer *Metamorphose* im weitesten Sinne des Wortes, ergibt sich unmittelbar aus den methodischen Möglichkeiten morphologischer und physiologischer Analyse und bleibt ihren zukünftigen Ergebnissen offen. Er zwängt das Entwicklungsgeschehen niemals in ein Schema.

Zweifellos besitzen auch solche Schemata häufig großen heuristischen Wert. Die Grundversuche von ROUX und DRIESCH sowie die ihrer Nachfolger aus der Frühzeit der Entwicklungsphysiologie suchten zu entscheiden, ob die Entwicklung als Evolution oder als Epigenese aufgefaßt werden müsse, ob sie als Produktion von Mannigfaltigkeit dargestellt werden könne, oder ob Prozesse der Differenzierung, des Verschiedenwerdens ursprünglich gleichartiger Teile das Wesen der Entwicklung ausmachten. Und auch der zweite große Forschungsabschnitt, der mit dem Anfang dieses Jahrhunderts durch das Studium der Wechselwirkungen innerhalb des Keimes eingeleitet wurde, stand unter dem Einfluß einer besonderen Theorie des Entwicklungsablaufes: In seiner berühmten Rektoratsrede[15]) setzte SPEMANN vor 31 Jahren hier in Freiburg auseinander, wie er, durch seine Experimentalergebnisse angeregt, zu einer Synthese der Entwicklungstheorien von DRIESCH sowie von ROUX und seinem großen Freiburger Vorgänger AUGUST WEISMANN gelangt war. Die Bestimmung einer Zellgruppe zu ihrem späteren Schicksal erfolgt, wie SPEMANN ausführt, in einem frühen Stadium allgemeiner Regulationsfähigkeit. Sie wird „im Zusammenhang des Ganzen, mit Rücksicht auf das Ganze, getroffen. Ist sie aber einmal erfolgt, so geht die Entwicklung unabhängig von der Umgebung in der einmal eingeschlagenen Richtung weiter". Nach dieser Auffassung erwartet man im allgemeinen an irgendeiner Stelle des Entwicklungsverlaufes ein Stadium, in dem der Keim „determiniert" ist, und zwar endgültig im Hinblick auf seine Entwicklungsaufgabe, ein Stadium, von dem ab die Entwicklung in Selbstdifferenzierung verläuft. Kriterium für die Determiniertheit ist Abnahme der Regulationsfähigkeit. Als Endphase der Entwicklung galt das Mosaikstadium.

Das Determinationsproblem wurde Hauptproblem für das Studium des Entwicklungsverlaufes. Schon SPEMANN aber[5]) und insbesondere WALTHER VOGT (1927) brachten Beispiele, in denen trotz bereits eingeleiteter Selbstdifferenzierungsweise doch noch differenzierende Nachbarschaftswirkungen Einfluß erhielten. So mußte der Begriff „labile" Determination eingeführt werden. Auch wurde es offenbar, daß durch den Determinationsvorgang nicht nur Potenzen beschränkt, sondern mindestens ebenso sehr neue Fähigkeiten ausgelöst wurden. Heute muß man unter dem Eindruck von der Vielschichtigkeit der Entwicklungsvorgänge[14]) und in der Erkenntnis, daß der Keim in vielen Stadien seines Werdeprozesses nach längerer Mosaikentwicklung unvorhergesehen neue formbildende Fähigkeiten erkennen lassen kann, den Begriff der Determination im Sinne der endgültigen Unwiderruflichkeit eines Entwicklungsschrittes fallen lassen. Im ganzen gesehen wandelt sich wohl der Organismus vom Plastischen und Regulativen zum Unplastischen. Aber dieses Festwerden der Form erfolgt in einem Keim nicht in gleichlaufenden Schritten. Es gibt keinen sog. „fortschreitenden Determinationszustand", sondern im einzelnen ist ein großes Hin und Her, ein Gewoge von Tendenzen und Wirkungsweisen, bis das Entwicklungsziel sichtbar wird, und die Fragestellungen für die Analyse müssen sich diesem Einzelgeschehen anpassen.

Wenn überhaupt, so läßt sich daher der *Begriff der Determinierung* bei der Beschreibung von Einzelvorgängen nur noch in ähnlichem allgemeinerem Sinne gebrauchen, wie ROUX ihn definierte. Er bezeichnete bei ihm: Die ursächliche Bestimmung der spezifischen Qualität eines Entwicklungsgeschehens. Determinationsfaktoren sind diejenigen, welche die *Art*, die Qualität, die Besonderheit eines Vorgangs, welche außer den besonderen chemischen und physikalischen, einschließlich gestaltlichen, strukturellen Eigenschaften noch den bestimmten *Ort*, die bestimmte *Zeit*, die typische *Größe*, *Intensität* des Bildungsgeschehens aus lediglich in der Vererbungssubstanz im Keimplasma lokalisierten Ursachen heraus bestimmen. Realisationsfaktoren, die für die Ausführung verantwortlich sind, wie Wärme, Nahrung, Licht usw., kommen hinzu. Auch in diesem Gebrauch des Determinationsbegriffes verbirgt sich noch ein teleologisches Element, insofern eben die Determinationsfaktoren nach dem Ziel, zu dem sie hinführen, definiert werden.

Man wird heute die *Faktoren* lediglich nach ihrem Ursprung und ihrer Wirkungsweise als innere Faktoren, d.h. genische, nukleäre, plasmatische Faktoren[6]) und Außenfaktoren sondern. Man wird ihre Qualität nicht, wie es bei der Entscheidung über ihre determinierende Wirkung sein mußte, nach ihrer Bedeutung für den Gesamtlauf der Entwicklung abschätzen, sondern wird sie nach der Art des jeweils unmittelbar ausgelösten Vorgangs als Faktoren für etwa eine Induktion, eine Polarisierung, eine Zellvermehrung, eine Zell- oder Plasmaverformung, eine Differenzierung bezeichnen. Faktoren eines Induktions- oder eines zugehörigen Reaktionssystems erhalten gleichen Rang. Bei dieser rein kausalen Betrachtungsweise kann es nicht ausbleiben, daß die Frage auftaucht, ob denn nicht jedes wertende Prinzip, jede Rangordnung der Faktoren wegfallen müsse, ob überhaupt irgendwelchen Faktoren, etwa Innen- und Außenfaktoren, ein unterschiedlich zu bewertender Anteil am Entwicklungsgeschehen eingeräumt werden dürfe, und ebenso, ob ein grundsätzlicher Unterschied zwischen den Faktoren für den Entwicklungsbetrieb und solchen für den Strukturwandel zu machen sei, — ob nicht vielmehr mit der *Erforschung des Substanzwechsels* sich die Frage nach den *Ursachen des Formwechsels* von selbst löse. Hier öffnet sich ein Hauptproblem der Entwicklungsphysiologie heute.

Die Ausbildung, die die Forschungsmethoden inzwischen erfuhren, macht die Beschäftigung mit diesem Problem zu einem besonders dringlichen Anliegen. Es war CURT HERBST, der am Ende des Sommers 1890, als er mit seinem Freunde HANS DRIESCH in Lesina zum ersten Male Seeigeleier in der Entwicklung beobachtet hatte, beschloß, sich vor dem näheren Studium dieser herrlich durchsichtigen Eier erst noch im

[15]) SPEMANN, H.: Zur Theorie der tierischen Entwicklung. Rektoratsrede, Freiburg 1923.

chemischen Experimentieren zu vervollkommnen. Seine daraufhin angestellten Untersuchungen, in denen er die Bedeutung der einzelnen Salze des Seewassers für die Entwicklung klarlegt, sind beispielhaft für alle folgenden geworden. Er stellt eine Anzahl unmittelbarer chemisch-physiologischer Wirkungen fest: $Ca^{\cdot\cdot}$-Entzug löst den Zusammenhang zwischen den Furchungszellen (Fig. 10a—d), Keime ohne SO_4''- Ionen werden an ihrer vegetativen Seite gehemmt, können nur andeutungsweise gastrulieren (Fig. 11e, f). Der normal als schmaler animaler Büschel vorhandene Wimperschopf breitet sich über die ganze Larve aus. Die den vegetativen Mikromeren entstammenden Skelettbildner verteilen sich radiär anstatt bilateral (Fig. 10e—i). In einem weiteren Versuch entdeckt HERBST[16]), daß durch Zusatz eines normalerweise nicht im Meerwasser vorhandenen Salzes, des Lithiumchlorids, nunmehr die vegetative Seite des Keimes gefördert wird: Der Anteil des Entoderms vergrößert sich gegenüber dem des Ektoderms (Fig. 10k—p). Es entsteht eine Exogastrula.

Eine entscheidend neue Methode des Eingriffs in die Entwicklung war gefunden. Nicht mehr betraf der Eingriff unmittelbar die Größe, die Form des lebenden Systems, einen bestimmten Keim*ort*, wie bei der physikalischen Operationsmethode, sondern eine allgemeine chemische Abänderung des Mediums äußerte sich lediglich dadurch an einer begrenzten Stelle im Keim, daß ein bestimmter Substanzwechsel in andere Bahnen gelenkt war.

Es verging eine außerordentlich lange Zeit, bis man auf dem Wege von HERBST weiterschreiten konnte. Die chemisch-physiologischen Methoden waren noch zu grob. Es fehlte eine begründete, chemisch fundierte Anschauung vom Wesen der Zellbestandteile, des Protoplasmas und seiner Konstituenten. Für eine Erforschung des Stoffwechsels so kleiner Keime war noch die ganze Vorarbeit einer Bestandsaufnahme der Substanzen zu beginnen, von der 1931 JOSEPH NEEDHAMs dreibändiges Werk: „Chemical Embryology" ein Zeugnis geben sollte[17]). Volles Verständnis für die Wirkungsweise der Fermente im Zellgeschehen mußte erst gewonnen werden.

Ein einsamer Markstein auf dem Wege zu solchen, für die Entwicklungsphysiologie verwendbaren chemisch-physiologischen Kenntnissen war die Messung der Atmungsgröße des Seeigeleies während der Befruchtung durch OTTO WARBURG 1910. Mit der Befruchtung und mit dem Einsetzen künstlich erregter Parthenogenese steigt die Intensität der Atmung auf etwa das sechsfache.

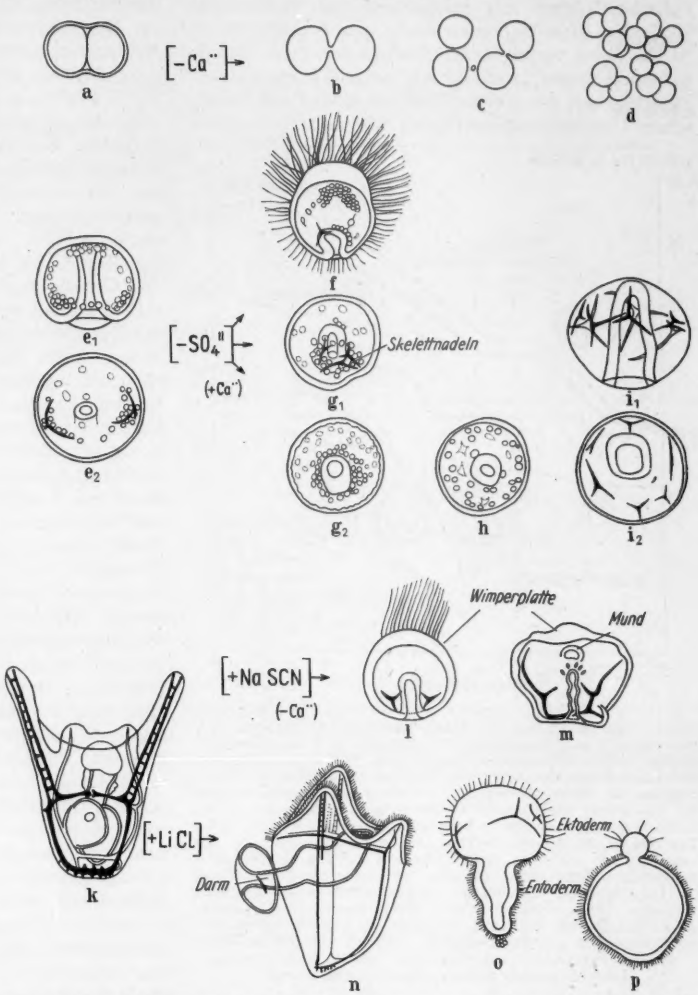


Fig. 10a—p. Seeigel. Einwirkung von Veränderungen des Mediums auf die Embryonalentwicklung (nach HERBST 1897—1904). a—d Entzug von *Calcium*. a Normales Zweizellenstadium. b—d Sphaerechinus, Furchungsstadien aus einer $Ca^{\cdot\cdot}$-freien Zucht. e—i Entzug von *Sulfat* bei Anwesenheit von Calcium ($e_{1,2}$) Sphaerechinus, normale Gastrula von der Seite (e_1) und vom animalen Pol (e_2). Bilaterale Ausbildung der Skelettbildner. f Gastrula mit hypertrophischem Wimperschopf aus SO_4''-freier Zucht. $g_{1,2}$ Anormale Lagerung der Skelettbildner und Dreistrahler in SO_4''-freiem Wasser. h Rückwanderung der Skelettbildner nach 45stündigem Verweilen der Gastrula in SO_4-freiem Seewasser und anschließender Rückführung in normales Seewasser. $i_{1,2}$ Skelettbildung bei Larven nach Rückführung aus SO_4''-freiem Medium wie in h. Ansicht von der Seite (i_1) und vom animalen Pol (i_2). k—p *Animalisierung* und *Vegetativisierung*. k Sphaerechinus. Normaler Pluteus. l—m Einwirkung von *Natriumrhodanid* bei Calciumentzug. l, m Paracentrotus. Behandlung des unbefruchteten Eies 15 bis 17 Std lang mit NaSCN-haltigem Meerwasser. l Animalisierte Gastrula. m Animalisierter Pluteus. n—p Einwirkung von *Lithiumchlorid*. n Sphaerechinus, vegetativisierter Pluteus, als Blastula 18½ Std lang mit LiCl-haltigem Meerwasser behandelt, mit kurzen Armen und leicht exogastruliert. l, p Larven, bei denen nach ähnlicher Behandlung wie der Anteil des Darm-Entoderms gegenüber dem Hautektoderm zunehmend vergrößert ist.

[16]) HERBST, C.: Z. wiss. Zool. 55, 446 (1892).
[17]) NEEDHAM, J.: Chemical embryology, 3 Bde. Cambridge at the University Press, 1931.

Wenn 18 Jahre später der schwedische Forscher JOHN RUNNSTRÖM, in seinen ersten Arbeiten von HERBST angeregt, die Linien von HERBST und von WARBURG mit einer großen Anzahl von Mitarbeitern aufnahm[18]) und mit inzwischen viel verfeinerten Methoden diese Arbeitsrichtung neu begründete, so ist die dabei verfolgte Arbeitsweise aus dem Grunde so bemerkenswert, weil hier am Seeigelei in einer steten Parallelarbeit das gleiche Problem sowohl mit klassischen Untersuchungsmethoden wie auch mit neuen

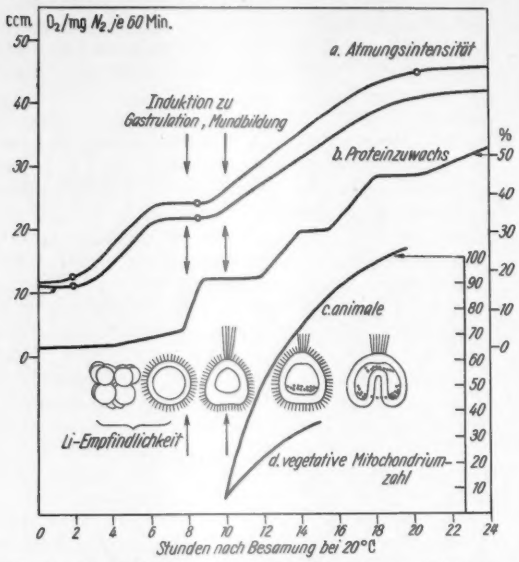


Fig. 11a—d. Seeigelei. Atmung, Proteinzuwachs und Mitochondrienbildung im Verlauf der frühen Entwicklung. Abszisse: Entwicklungszeit nach Besamung in Stunden bei 20° C und jeweils erreichte Stadien der normalen Entwicklung. — Klammer: Stadium der Einwirkungsmöglichkeit von Lithium. — Senkrechte Pfeile: Stadium der Induktionsvorgänge. a Verlauf der normalen Atmung der Eier zweier Weibchen bei Paracentrotus nach LINDAHL (1940). Ordinate (links): Sauerstoffverbrauch für je 60 min in cm³ pro mg N_2. Der Anstieg des Sauerstoffverbrauches unmittelbar nach der Besamung (etwa um 5 bis 10 Einheiten) ist auf den Kurven nicht dargestellt. b Prozentualer Zuwachs von neuem (in 0,1 n KCl mit 0,011 n Essigsäure unlöslichem) Protein bei Paracentrotus nach KAVANAU (1954). Ordinate (rechts oben): Prozentsätze. c, d Anzahlen der Mitochondrien im animalen (c) und im vegetativen (d) Keimbereich von Psammechinus (bezogen auf gleiche Mikrometerflächeneinheit) nach GUSTAFSON und LENICQUE (1952). Ordinate (rechts unten): Mitochondrienzahlen.

physiologisch-chemischen Methoden bearbeitet wurde und jeweils zugleich eine Vervollkommnung der einen Seite auch zu einer Förderung der anderen Seite den Anlaß gab:

Wie aus den Messungen von LINDAHL (1936) hervorgeht, zeigt die normale Atmung bei Seeigeleiern während der Entwicklung einen kennzeichnenden Verlauf. Die obere Kurve a in der Fig. 11 gibt diesen in Beziehung zur eingezeichneten Entwicklungsreihe wieder. Im ganzen erreicht der Keim während seiner Entwicklung einen immer höheren Erhaltungsstoffwechsel. Nach dem respiratorischen Quotienten zu urteilen, werden am Anfang hauptsächlich Fett und Proteine veratmet. Bei weiterem Anstieg der Atmungskurve aber überwiegt der Kohlenhydratabbau. Immer, wenn Formveränderungen eintreten, speziell solche, die mit energieverbrauchenden Bewegungserscheinungen verbunden sind, ist ein Anstieg der Sauerstoffaufnahme zu beobachten, einmal während der Furchung, dann bei der Umformung der Blastula zur Mesenchymbildung und zur Gastrulation. Solche Messungen werden an totalen, unversehrten Eiern gemacht, von denen ein einziges weibliches Tier zugleich sehr viele hervorbringt und die bei guter Haltung sich sämtlich im gleichen Entwicklungsstadium befinden. Zur weiteren Vertiefung dieser Ergebnisse bedarf es jedoch der Homogenisierung, der Zerstörung der Gesamtstruktur und der fraktionierten Ultrazentrifugierung. Dadurch ist dann ein Urteil über das physiologische Verhalten von den Einzelfraktionen der Kerne, der Mitochondrien, der Mikrosomen und des Grundzytoplasmas zu gewinnen[19]). Man findet z. B. während der Furchung eine wachsende Menge von Zytochromoxydase im flüssigen Grundzytoplasma. Während der Blastulabildung und Gastrulation machen sich dagegen zunehmend vor allem dehydrogenisierende Fermente bemerkbar. Ihre Beziehungen zu Mitochondrien sind bekannt. Und in Übereinstimmung mit dieser Feststellung nimmt in diesem Entwicklungsstadium entsprechend den bogenförmigen Kurven c, d der Fig. 11 die Anzahl der Mitochondrien mit dem zweiten Anstieg der Atmungskurve a zu. — Dieser Atmungsmodus ist jedoch nicht starr festgelegt. ETHEL BROWN HARVEY konnte 1930 in Woods Hole Seeigeleier über einer Rohrzuckerlösung so zentrifugieren, daß ihre Bestandteile nicht nur geschichtet, sondern zugleich auch voneinander in Fragmenten isoliert wurden, ohne daß die Eistruktur Schaden litt (Fig. 12). Aus Vierteleiern ohne Mitochondrien (Fig. 12e_1) vermögen sich normale mitochondrienlose Individuen zu entwickeln. Erst in Larvenstadien tauchen die Mitochondrien wieder auf. Demnach vollzieht der Keim auch hier eine Regulation. Ihm ist selbst in Perioden größten Energiebedarfs die Atmung auch abseits der Mitochondrien möglich. Die Differenzierungsvorgänge geschehen unabhängig vom Energieangebot. Sie erhalten ihre Energie auf einem beliebigen, gerade möglichen Wege.

Während dieser Zeit laufen einige entscheidende Induktionsvorgänge ab. Sie konnten erkannt werden, als SVEN HÖRSTADIUS (1928) die Eifragmentierung exakter gestaltete und die Transplantationsmethode SPEMANNs auf den kleinen, nur etwa 0,1 mm messenden Seeigelkeim abstimmte. Daß die isolierte animale Keimhälfte nicht gastruliert, wurde schon erwähnt (Fig. 7d, 13a—c). Fügt man ihr jedoch einzelne Regionen der vegetativen Hälfte an, was am besten im 32- oder 64-Zellenstadium gelingt, so vermögen diese dem animalen Fragment Fähigkeiten zur Embryobildung zu verleihen: Die veg_1-Zellen induzieren die Anlage von Mund und Flimmerband (Fig. 13d—g), die veg_2-Zellen, und noch intensiver die Mikromeren, vermitteln die Fähigkeit zur Gastrulation und damit zur Ganzbildung (Fig. 13h—n). Die Zeiten für diese Induktionen sind auf Fig. 11 durch senkrechte Pfeile angegeben.

Beide Induktionsvorgänge vollenden sich kurz vor dem Beginn des zweiten Aufstiegs der Atmungskurve. Die Mitochondrien, die sich nach der oben gegebenen Schilderung im Anschluß an die Induktion in größeren

[18]) RUNNSTRÖM, J.: Verh. dtsch. zool. Ges. Tübingen 1954. Zool. Anz. 18, Suppl. Bd. (1955). — Dem Verfasser bin ich für die Übersendung seines Manuskriptes vor der Drucklegung sehr zu Dank verpflichtet.

[19]) HULTIN, T.: Arch. néerl. Zool. 1, Suppl., 76—91 (1953).

Anzahlen bemerkbar machen, treten nach Art eines Gefälles am animalen Pol in dichteren, am vegetativen in aufgelösteren Populationen auf (Fig. 11). Leitet man in einer animalen Eihälfte durch Einpflanzung von Mikromeren künstlich eine Induktion zur Gastrulation ein, befördert also die Vegetativisierung, so vermindert sich die Anzahl der Mitochondrien. In gleichzeitig gewonnenen Homogenaten läßt sich eine Abnahme auch der mitochondriengebundenen Fermente feststellen, z. B. der Glutaminase und mehrerer Fermente des Citronensäurenzyklus, über den sich ja der oxydative Abbau aller Kohlenhydrate vollzieht. Demnach wird durch die Induktion gleichzeitig mit der Vegetativisierung ein bestimmt gearteter Stoffwechsel hervorgerufen.

Der Eiweißstoffwechsel zeigt bereits vor der Induktionsphase eine gewisse Aktivität. Dies kann an der Fraktion der Mikrosomen nach Zusatz von Aminosäuren mit markiertem Stickstoff abgelesen werden. So bauen sich bei einem Angebot von Alanin vermehrt Moleküle des schweren Stickstoffs N_{15} in die Mikrosomen ein. Unmittelbar nach Beginn der Induktionen wird, wie ebenso Markierungen durch Isotope zeigen, der Ribonucleinsäurestoffwechsel verstärkt. Im Zusammenhang damit steigt nach Ausweis mikrobiologischer und chromatographischer Untersuchungen der Proteingehalt innerhalb der induzierten Blastula sprunghaft an (Fig. 11, mittlere Kurve b in dem durch senkrechte Pfeile gekennzeichneten Zeitabschnitt) und nimmt weiterhin laufend zu.

Von einem Verständnis des inneren Zusammenhangs dieser und vieler weiterer Erscheinungen sind wir noch weit entfernt. Die Hoffnung, durch Substanzwechseluntersuchungen von Ei und Embryo ein Bild des Entwicklungsgeschehens gewinnen zu können, gründet sich auf die Überzeugung, mit der Erforschung des Stoffwechsels vom Eiweiß als dem Strukturträger auch der Wandlung von organismischer Struktur selbst nahe zu kommen. Dieser Weg hat zur Voraussetzung, daß es gelingt, die einzelnen Orte im Ei festzulegen, an denen solche Prozesse stattfinden. Nur wenn diese lokalisierbar sind, kann ihr Studium zur Erkenntnis der Struktur beitragen. Auch ist es erforderlich, die sehr verwickelten Grenzphänomene mit in die Untersuchung einzubeziehen. Überdies sind wir aber heute in der glücklichen Lage, die Struktur des Protoplasmas nicht mehr als aus konstruierten Elementen aufgebaut denken zu müssen, sondern der realen Stufenordnung von den sichtbaren Teilchen aus über die submikroskopischen Teilchen bis zu den Molekülen der anorganismischen Substanzen auf der Spur zu sein. So werden unmittelbare Untersuchungen über die Anordnungsweisen der Moleküle und die dynamischen Kräfte, die sie aufrecht erhalten oder die Bewegungen veranlassen, für die Aufklärung der Strukturentwicklung dienstbar gemacht werden können. Möglicherweise beruhen entsprechend den Ausführungen von PAUL WEISS (1950) Induktionen und Felderscheinungen weniger auf Wanderungen und Umsätzen von Substanzen als auf ordnenden Kräften, Matrizenwirkungen von Molekül zu Molekül[20]). Auf diese Weise müßten die Strukturwandlungen und ihre Regulationsmöglich-

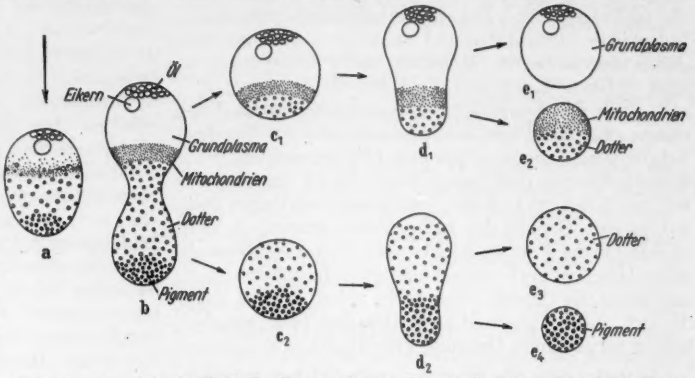


Fig. 12a—e_4. Arbacia (Seeigel). Fragmentierung der unbefruchteten Eier durch Zentrifugierung (nach E. B. HARVEY 1936, 1940). a Unvollständige Schichtung. b Vollständige Schichtung. c_1 Weiße Hälfte. c_2 Rote Hälfte. $d_{1,2}$ Die gleichen Hälften erneut zentrifugiert. e_1 Klares Viertel. e_2 Granula-Viertel. e_3 Dotter-Viertel. e_4 Pigment-Viertel.

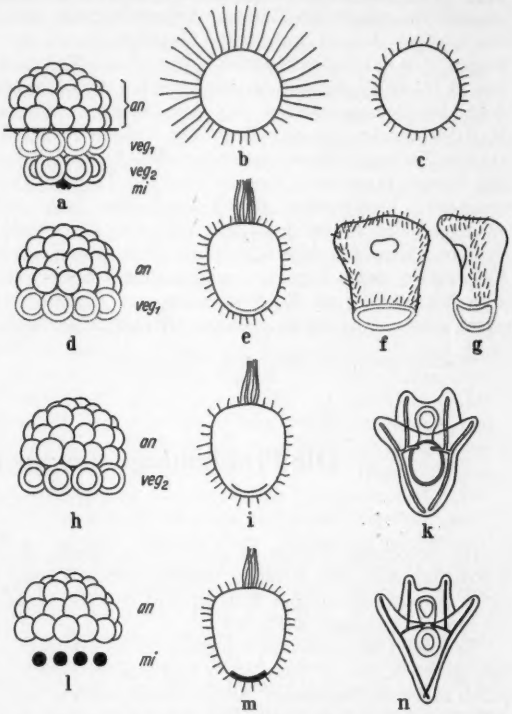


Fig. 13a—n. Paracentrotus (Seeigel). Schema über den Einfluß vegetativer Zellen auf die Differenzierung der animalen Hälfte. a Normales Ei im 64 Zellen-Stadium und Schnittführung zur Herstellung einer animalen Hälfte (an). Konturen der einzelnen Zellschichten verschieden, um die unterschiedliche Verwendung des Materials zu zeigen. Die isolierte animale Hälfte a—c ergibt: b Blastula mit großem Wimperschopf und später c Zilienblastula ohne Flimmerband und ohne Stomodäum. — d—g Hinzufügung vom veg_1-Zellkranz ergibt: e Blastula mit typischem Wimperschopf und später: f animale Larve mit Flimmerband und Stomodäum (Mundbucht). g Seitenansicht. — h—k Hinzufügung von veg_2 bewirkt: i normalgeformte Wimperschopfblastula und später: k ausgebildeten Pluteus mit Darm und Skelett von veg_2. l—n Implantation von Mikromeren allein läßt durch *Induktion* entstehen: m Wimperschopfblastula. n Pluteus mit normalem Skelett und Darm aus an_2. (Nach HÖRSTADIUS 1935 aus SEIDEL 1953.)

[20]) WEISS, P.: Quart. Rev. Biol. 25, 177—198 (1950).

keiten aus einer gegebenen Anfangskonstellation abzuleiten sein.

Es bleibt immer wesentlich, dessen eingedenk zu sein, daß es ja die *Struktur des lebendigen Keimes* ist, die in Frage steht. Bereits Verbindungen von Molekülen zeigen Qualitäten und Reaktionsweisen, die aus denen der isolierten Moleküle nicht vorauszusagen sind. Ebenso lassen sich die Eigenschaften einer Eizelle nicht aus denen der sie zusammensetzenden Elemente ableiten. Diese Tatsache gilt nicht nur für den Schritt vom Anorganischen zum Organismischen, sondern auch für die einzelnen Schritte, die im Organismus von der Zelle zum Gewebe, von diesem zum Organ und wieder zum Ganzen des Individuums führen. In der Hierarchie der Formen im lebenden Wesen werden auf jeder höheren Stufe Gesetzmäßigkeiten sichtbar, die aus denen der tieferen Stufe nicht ableitbar sind, und die sich auf die neuen Beziehungen der Teile, auf die höhere strukturelle Ordnung gründen[21]).

So verträgt es eine lebende Eizelle nicht, in beliebig kleine Teile zerlegt zu werden, ohne daß sie ihre Systemeigenschaften, ihr Leben, verliert. Die Merkmale dieser Teile einzeln und zusammengenommen sind niemals diejenigen des Ganzen, dem sie entstammen. Stets ist bei der Analyse eines Lebendigen so zu verfahren, daß das Leben erhalten bleibt. Jeder Teil darf nur in einem Zustand untersucht werden, als wäre er noch im Zusammenhang mit dem Ganzen. Diese Methode der Analyse hat die großen Erfolge der klassischen Entwicklungsphysiologie ermöglicht. Sie bleibt das Vermächtnis ihrer Geschichte. Die heutige unabsehbare Verfeinerung der Analyse hat dazu gezwungen, die räumlichen Grenzen der lebendigen Systeme weit zu unterschreiten. Man gelangt zu Einzelteilen, deren Lagebeziehungen zum Ganzen man aufheben mußte, zu Einzelprozessen an Fraktionen oder Substanzen, deren genauer Ort im lebendigen System sich nicht ohne weiteres angeben läßt. Um so notwendiger ist es, wie am Beispiel des Seeigeleies gezeigt wurde, mit betriebsphysiologischen, biochemischen und biophysikalischen Untersuchungen gleichzeitig die kausal morphologischen zu pflegen. *Das Problem der zeitlichen und räumlichen Lokalisation der Elemente und Prozesse ist das im eigentlichen Sinne biologische.* Je nach der Eindeutigkeit ihrer arteigenen raumzeitlichen Bindung an einen Bildungsprozeß erhalten die entwicklungsphysiologischen Faktoren eine Rangordnung als unmittelbar oder nur mittelbar wirkende, als besondere oder allgemeine. Anteil am Entwicklungsgeschehen haben sämtliche Faktoren. Aber eine Erklärung für den Ablauf eines bestimmten Bildungsvorganges vermögen nur die unmittelbaren, besonders gearteten, besonders gelagerten und an eine besondere Wirkungszeit gebundenen zu geben. *Substanzwechselphysiologische* Ergebnisse lassen erst durch *formwechselphysiologische* Untersuchungen ihre biologische Beziehung erkennen[22]).

Die Unterscheidung zwischen beiden Ebenen der Untersuchungen, der substanzwechselphysiologischen und der formwechselphysiologischen, möge nicht so aufgefaßt werden, als ob anorganische Substanzen nur Stoff und nicht auch Form besäßen. Aber unter den vielen aus anorganischen Substanzen bildbaren Systemformen sind die der Organismen des Tier- und Pflanzenreiches einige spezielle, mit Eigenschaften, die sich nur auf dieser Ebene finden. Die sich von Gestalt zu Gestalt wandelnde Form eines Organismus läßt sich nur am *lebenden* Wesen studieren, *solange es lebt.*

Zoologisches Institut der Universität, Marburg a. d. L., und Max-Planck-Institut für Tierzucht, Mariensee (Hann.), Abteilung für Entwicklungsphysiologie.

Eingegangen am 16. November 1954.

[21]) HEIDENHAIN, M.: Roux' Arch. 49, 1 (1921).

[22]) SEIDEL, F.: Fortschr. Zool., N.F. 9, 620 (1952).

Die Problemlage des Spemannschen Organisators*).

Von H. BAUTZMANN, Hamburg.

Im Folgenden könnte es sich, schon wegen der Kürze der Zeit, bei meinem vielschichtigen Thema nicht um ein eigentliches Referat und beileibe nicht um ein vollständiges handeln.

So mögen Sie bitte das Folgende als eine Betrachtung ansehen, als ein Essay zum Problem der Organisation in der Entwicklung. Als ich daran schrieb, vergaß ich manchmal, daß mein vor allen anderen geliebtester Lehrer HANS SPEMANN seit mehr als 10 Jahren tot ist, — so lebhaft war unsere Zwiesprache noch in der Erinnerung.

SPEMANNs „*Begriff des Organisationszentrums* als eines Keimbereiches, welcher den übrigen Teilen in der Determination vorangeeilt ist und nun selbst determinierende Wirkungen bestimmten Betrages in bestimmten Richtungen ausgehen läßt" (SPEMANN und H. MANGOLD [*43*], S. 600) hat eine längere Geschichte. Vor über 50 Jahren, in seinen ersten experimentellen Arbeiten, beschäftigte SPEMANN das *Problem der Organisation* im Rahmen von Untersuchungen über „die prospektive Bedeutung der beiden ersten Blastomeren des Tritoneies" (SPEMANN [*42a*], S. 230). Nach dem Vorgang von O. HERTWIG [*21a*], EBNER [*14*], ENDRES [*15*] und HERLITZKA [*20*] durchschnürte SPEMANN das Zweizellenstadium des Amphibieneies mit Hilfe einer Kinderhaarschlinge, entweder in der ersten Furchungsebene oder aber senkrecht zu ihr. Die Versuche sollten auch die Rolle der ersten Furchungsebene für das determinatorische Geschehen aufklären. Die Ergebnisse sprachen gegen eine determinierende Rolle der Furchung.

Hier interessieren uns aber folgende berühmt gewordenen Resultate SPEMANNs am gleichen Material. Sie ließen sich in zwei Gruppen sondern:

1. Entweder entstanden nach der Schnürung normale, aber kleinere Zwillinge, oder

*) Vortrag, gehalten auf der 98. Versammlung der Gesellschaft Deutscher Naturforscher und Ärzte am 15. September 1954 in Freiburg i. Br.

2. ein Partner wurde völlig normal, aber der zugehörige andere stellte die Differenzierung im Zustand einer atypischen Gastrula ein. Obgleich er fast zwei Wochen alt wurde, hatte er weder Medullarrohr noch Myotome noch Darmrohr. Er war also nicht in der Lage, die *Achsenorgane* des „*Urkörpers*" aufzubauen.

SPEMANN schloß daraus, daß im Zwillingsfalle ein begrenzt lokalisierbares Bildungsmaterial durch die Schnürung dividiert worden sei, welches im Sinne von DRIESCH „harmonisch äquipotent" sei und, ohne durch die Schnürung „halb" zu werden, sich selbst reguliere und das Keimübrige in eine ganzheitliche Regulation hineinzwinge.

Im zweiten Fall aber, so schloß SPEMANN, war die Potenz der Partner einander nicht gleich: Dem in der Entwicklung gestoppten Halbkeim werde vielmehr mit der Abtrennung von dem entwicklungsfähigen Partner „entweder das differenzierungsfähige *Material* oder der *Anstoß* zu weiterer Differenzierung entfernt" (SPEMANN [*42a*], S. 251f.).

Schon damals fragt SPEMANN (S. 256), worin denn die Beschränkung der prospektiven Potenz des relativ undifferenzierten Partners gegeben sein könne, und er denkt an eine „*Differenzierungssubstanz*", die der einen Zelle fehle. Und in folgendem knappem Satz umreißt er schon damals das Problem, das er mit seinen Schülern lösen wollte: „Man könnte an eine *unorganisierte Substanz* denken, welche entweder zur *Auslösung* oder zum *Aufbau* der betreffenden Bildung nötig ist, — oder aber an *organisiertes Keimmaterial*, welches die Fähigkeit hat, sich zu den betreffenden Gebilden zu *differenzieren*, und eventuell andere Zellen *zur Differenzierung anzuregen*" ([*42a*], S. 256). Das aber bedeutet bereits die erste Sicht von einem organisatorischen Geschehen, das von einem bestimmten Keim*ort* ausgehend gedacht wird.

Die Schnürungsversuche ergaben nun Anhaltspunkte über die *Lage* dieses Ortes. Die Vermutung, daß die gesuchte „Schlüsselposition" am Urmund der Gastrula gelegen sein möchte, konnte auf folgende Weise gesichert werden. SPEMANN studierte die Lage der Urmundgegend zur Schnürebene ([*42a*], S. 233, Fig. 1 und 2). Auch dabei ergaben sich zwei Grenzfälle:

1. konnte bei Gastrulationsbeginn die Ligatur den Urmund gerade halbieren. Wenn solche Keime nur eingeschnürt wurden, kam es zu vorderen Verdoppelungen. Bei vollständiger Durchschnürung entstanden Zwillinge.

2. Lag der Urmund jedoch *neben* der Schnürebene, so wurde nur aus jener Hälfte ein normaler ganzer Keim, die den Urmund hatte. Die andere blieb als rundliches Gebilde in einem schwachen Gastrulationsversuch stecken, um schließlich abzusterben.

Das organisierende „Prinzip" mußte also örtlich im Urmundbereich veranlagt sein.

Nun läßt sich der Urmundbereich zurückprojizieren auf den „grauen Halbmond", der im ungefurchten Amphibienei etwas *subäquatorial* als aufgehellte Pigmentzone auftaucht. In W. VOGTS vitalen Farbmarkierungen [*48*] erwies sich der Halbmond als der wesentliche Anteil von jenem Material, das sich während der Gastrulation um die obere und seitliche Lippe des Urmundrandes ins Innere einstülpt. Dort wird es zum „Urdarmdach", d.h. zum mesodermalen Chorda- und Myotommaterial des „Urkörpers" oder „Achsensystems" des Embryos. Aus anderer Quelle, nämlich von dem ektodermalen Gastrula*dach*, stammt die Neuralanlage und der Hautmantel des Keims. Der vegetative, wenig pigmentierte, entodermale Gastrula*boden* invaginiert[1]) ventral und liefert den Darm. Also, das zwischen dem „animalen" und dem „vegetativen" Gebiet gelegene „Randzonenmaterial", genauer sein dorsaler und lateraler Anteil, von SPEMANN kurz „obere Urmundlippe" genannt, mußte bezüglich seiner geheimnisvollen Leistungen in der Entwicklung das Ziel der weiteren Analyse sein. Sie war erst richtig möglich, nachdem SPEMANN [*42b*] die Methode der „embryonalen Transplantation" entwickelt hatte. Sie erlaubte es, mit Hilfe feinster Glasnadeln Defekte in der Gastrula zu setzen, Keimwandstücke zu isolieren und zu züchten, Keimstücke in andere Embryonen zu transplantieren oder Stücke gegeneinander auszutauschen und dergleichen.

Es war ein besonders glücklicher Umstand, daß SPEMANN dabei entdeckte, daß transplantative Vereinigungen von Keimen und Keimteilen selbst nur von ferne verwandter Amphibienarten verträglich waren. Die jeweiligen Materialien waren in den Chimären an artspezifischen Stigmen bis auf die Zelle genau zu verfolgen.

Diese Praktiken wandte SPEMANN zuerst auf das Problem der *Augen- und Linsenentwicklung* an, und im Rahmen dieser über Jahrzehnte ausgedehnten Untersuchung entdeckte er, daß die Entwicklung der Linse durch den Augenbecher „*ausgelöst*" oder, wie er sagte, „*induziert*" werden kann. Als „*Induktionsproblem*" analysierte er damals vor dem Hintergrund der uralten Entwicklungstheorien von der *Präformation* bzw. *Epigenese* die Linseninduktion als wesentlich *epigenetisches* Teilgeschehen und als *abhängigen Entwicklungsprozeß*. Durch den ersten Weltkrieg gehemmt, kam SPEMANN erst 1918 wieder auf das Zentralproblem der „Organisation des *Ganzen*" zurück, das er um die Jahrhundertwende schon umrissen hatte.

Der *Organisatorbegriff* ist dann von SPEMANN in einer schärfer definierten Form im Mai 1921 im Anschluß an die heteroplastische Transplantation „eines Stückes der oberen Urmundlippe in relativ indifferenteres Ektoderm" ([*42c*], S. 568) konzipiert worden. Zu dem Schlüsselexperiment hatte er seine Schülerin HILDE PRÖSCHOLD angeregt: Ein Urmundstück aus einer hellen Triton cristatus-Gastrula hatte im dunkel pigmentierten Triton taeniatus-Wirt örtlich neben dessen eigener Nervenplatte eine überzählige, sog. „sekundäre" Medullarplatte hervorgerufen, an der das Transplantat selbst kaum Anteil hatte. Die durch seinen Anstoß im Wirt induzierte Neuralplatte erwies sich im weiteren Ablauf der Entwicklung als der Anfang eines „*Systems*", das sich in sich selbst fortschreitend komplizierte, um sich — je nach der Gunst der Lage — in einen mehr oder weniger vollkommenen *ganzheitlichen* Embryo auszuentwickeln. Dieser ging mit dem Wirt zusammen eine Art von Doppelbildung ein. „Ein Stück aus der oberen Urmundlippe ... übt eine *organisierende* Wirkung auf seine Umgebung aus." „Ein solches Stück eines ‚*Organisationszentrums*' kann man kurz einen ‚*Organisator*' nennen; er schafft sich ein ‚*Organisationsfeld*' von bestimmter Richtung und Ausdehnung" ([*42c*], S. 568).

Der Erforschung harrte jetzt die Frage nach dem genaueren *Organisatorbereich*, nach seiner inneren *Struktur* und nach der Art seiner *Wirkungsweise*. Was die letztere angeht, so vermutete SPEMANN schon damals, auf Grund heteroplastischer Experimente[2]), „daß der determinierende Einfluß ein vorwiegend *auslösender*" sei ... und weiter, daß „die organisatorische Tätigkeit, jedenfalls während der ersten Entwicklung, keine ‚instruierende', sondern eine ‚disponierende'" sei. Die nötige Instruktion „bringen die Zellen schon als *Anlage* mit" [*42c*], S. 569). Denn: wenn ein Organisator aus Triton taeniatus in Triton cristatus eine

[1]) Invagination bedeutet Einstülpung bzw. Einrollung von vorher außen gelegenem Keimmaterial ins Innere des Keims hinein.

[1]) Bei heteroplastischen Transplantationen wird im Gegensatz zu homoiplastischen Transplantationen Material aus Keimen nicht der gleichen, sondern einer anderen Spezies verwendet. Transplantiert man gar Material zwischen verschiedenen Familien, so kann man das Xenoplastik nennen.

Medullarplatte oder anderes „induziert, so lautet gewissermaßen nur das Stichwort ganz im *allgemeinen* ‚Medullarplatte' . . ., die Ausführung im *einzelnen* erfolgt nach der Formel, die im *Erbschatz* gegeben ist" ([*42c*], S. 567).

SPEMANN schlüsselt also schon damals das organisatorische Zusammenspiel ganz klar auf, indem er den spezifischen Rollengehalt und den Ausführungsanteil der beteiligten „Mitspieler" charakterisiert: nämlich die Rolle einerseits des „Induktors" oder, wie HAMBURGER ihn nannte, des „Aktionssystems", und andererseits die Rolle, welche die Wirtsgegend als „Reaktionssystem" (O. MANGOLD) im „Induktionssystem" (SPEMANN) spielt. Wirklich hundertprozentig, sozusagen makellos harmonisch gestaltende Induktionssysteme sind nur die erwähnten Zwillingspartner aus der schon sehr früh am Ei ausgeführten und das organisatorisch befähigte Material gleichmäßig aufteilenden Schnürung; weil sich nämlich dabei dieses Zusammenspiel zwischen dem halben Organisator als *Aktionssystem* und dem halben Keimmaterial als *Reaktionssystem* unter dem Gesetz einer gleichen, ja sogar individualspezifisch gleichen „Erbformel" abspielt. Und, — hier muß das Stichwort „*Regulation*" fallen, — unter einem Maximum an Regulationsmöglichkeiten, das nur in diesen Fällen erbmäßig so vollkommener Übereinstimmung im „Induktionssystem" sich so hundertprozentig auswirken kann. Hier ist wirklich jeder Zwillingspartner ein harmonisch äquipotentes System im Sinne von DRIESCH, sogar was seine fernere Zukunft angeht, da die Zwillingspartner endlich selbst die ihrer Spezies eigentümlichen Körpergrößen und Gewichte erreichen, obgleich doch jeder von ihnen nur aus der halben Eimasse hervorgegangen ist.

Aber jedes aus den eben erörterten idealen Ausgangsbedingungen herausfallende Experiment mit organisatorisch wirkenden Induktoren oder Keimverschmelzungsversuchen führt zu dynamischen „Dissoziationen" zwischen der Tätigkeit des Aktionssystems und der Antwort des Reaktionssystems. Zum Beispiel schon, wenn ein nur geringer Unterschied im *Stadium* des Aktionssystems gegenüber dem Reaktionssystem besteht. Dann kommt es zu Formabwegigkeiten, zu Dysplasien oder Anormogenesen (F. E. LEHMANN) sowohl von der Norm des Ganzen als auch seiner Teile; zu Formabweichungen, die sich bis in die Histomorphologie der Organe ausprägen. So induziert ein Augenbecher von Triton taeniatus im Ektoderm von Triton cristatus keine Linse nach Taeniatusart, sondern wie sie Cristatus eigentümlich ist. Darum wird sie für das Taeniatusauge viel zu groß (SPEMANN, ROTMANN [*39a, b, c, e*], HARRISON). Das chimärige Auge ist also dann keineswegs harmonisch! Zwar ist die organisatorische Leistung im „Prinzip" da, die Linse ist „in Auftrag gegeben", aber ihre Ausführung paßt nicht ins Induktionssystem; denn, obgleich offenbar Rückwirkungen von der induktiv ausgelösten Linse auf den Augenbecher beobachtbar sind, führen diese doch nicht zur vollen Harmonie der Teile im Ganzen des Auges. Es kommt nur zu einem Kompromiß im „Induktionssystem", zu einer Art „Adjustierung", wie ROTMANN das [*39e*], S. 11) genannt hat.

„Um *reine* Selbstdifferenzierung" — im Sinne einer streng durchgeführten *Mosaik*arbeit — „kann es sich bei der Entwicklung des Implantats . . . nicht handeln" (SPEMANN und H. MANGOLD) und auch nicht bei der Entwicklung des Reaktionsmaterials, weder bei SPEMANNs Organisatorexperiment noch im Falle der Linseninduktion durch den Augenbecher. Das Organisationsproblem ist also schon darum kein einfaches. Wie soll man das „Hin- und Herschwingen der Wirkungen", von dem SPEMANN am Schluß seiner Organisatorpublikation spricht ([*43*], S. 638), fassen?

Räumliche und zeitliche Abgrenzung des Organisators.

SPEMANN hatte gefunden, daß die organisatorischen Phänomene von einem bestimmten *Ort* in der Gastrula ausgehen. 1926 versuchte ich, diesen so genau wie möglich abzustecken. Mittels eines Gradnetzes wurde die Gastrula in rechteckige Stückchen von bestimmter Gradlänge und -breite aufgeteilt, die Stücke entnommen und einzeln auf Induktionsfähigkeit geprüft. Wie O. MANGOLD es zuerst getan hatte, konnte einfach jedes Stückchen ins Blastocoel (Furchungshöhle der Gastrula) geworfen werden. Bei der Gastrulation wird es dann eingeklemmt zwischen Entoderm und Ektoderm, in welchem es seine Wirkungen ausüben konnte. Resultat: der über dem Urmund gelegene Keimquadrant und noch etwas vom ventrolateral anschließenden Gebiet ist induktionsbefähigt ([*5a*], S. 320). Nach VOGTs Farbmarkierungen decken sich die „Fähigkeitsgrenzen" recht genau mit dem Material für das *Urdarmdach*, welches nach der Invagination die Medullarplatte unterlagert. Schon 1918 hatte SPEMANN vermutet, was A. MARX [*32*] experimentell bestätigte, daß das Urdarmdach der *Induktor der Medullarplatte* ist.

Die Art und Weise der Organisationsphänomene.

Die Induktionsversuche ließen schon damals vermuten, daß der Induktor seine organisatorischen Fähigkeiten wohl nicht allein den in ihm steckenden „Gastrulations- bzw. Gestaltungstendenzen" als dynamischen *Bewegungsphänomenen* (O. MANGOLD, W. VOGT) verdankt. Denn, wenn der Induktor nicht in den Bewegungsfluß der gastrulierenden Keimwandung eingefügt, sondern einfach in die Furchungshöhle geworfen wird, dürfte von regulären Gastrulationsbewegungen des Implantats, das ganz abseits vom Keimzusammenhang gelegen ist, nicht gut die Rede sein. Sicherheit in dieser Frage gaben aber erst die Erfahrungen über Induktionen, die mit koagulierten, gefrorenen oder auf andere Weise *entdynamisierten* Organisatorimplantaten oder sogar mit Organisator*extrakten* gemacht wurden ([*5c*], [*6*]). Gastrulationstätigkeit seitens des Induktors ist also nicht Voraussetzung für induktive Organisation; es genügt eine *stoffliche Vermittlung*.

Quantitative Momente beim Induzieren.

Bei den organisatorischen Phänomenen spielen quantitative Momente sicher eine große Rolle, wenn diese auch bis jetzt nicht so sehr exakt zu erfassen sind. Schon seit den alten Versuchen von O. MANGOLD mit F. SEIDEL ([*29a*], [*30*], S. 410 Anm., sowie [*29b*], S. 170 und [*28a*] u. a.) kann kein Zweifel sein, daß die *Größe* der Induktoren, oder im Defektversuch die Größe etwa im Urdarmdach gesetzter Defekte, das *Ausmaß* der induzierten Neuralanlagen, sei es im

ganzen oder örtlich, bestimmt oder verändert. (Freilich genau abzumessen wären diese quantitativen Beziehungen nur bei Implantaten von genau bekannter Größe, die aus gleichen Regionen gleichalter Stadien entnommen und in genau gleichen Wirtsgegenden zum Induzieren verwendet würden ([*5c*], S. 28)).

Voraussetzung für organisatorische Anregungen überhaupt ist ferner ein *Kontakt* des Induktors mit der Reaktionsbasis. Das geht aus allen genannten Arbeiten hervor. [In Induktionsexperimenten mit Stücken älterer Chorda aus beendeten Neurulae ([*5b*], [*5c*], S. 195) sah ich, daß die Induktion an Stellen unterblieb, wo ein Induktor, etwa durch wenige isolierende Entodermzellen, auch nur im geringsten gegen die ektodermale Reaktionsbasis „abgeschirmt" war.] Induzieren ist also *keine Fernwirkung*. Auch dies sprach für eine chemische Wirkung durch *stoffliche Diffusion* von Zelle zu Zelle in die Reaktionsbasis hinein.

Die Frage nach der *quantitativen* Rolle im organisatorischen Geschehen ist nun unlösbar verquickt mit jener nach dem *qualitativen* Determinationsgeschehen. Bleiben wir zunächst beim Urdarmdach: In MANGOLDs Keimverschmelzungsversuchen (1920 und später) hatten lateralste kleine Teile des präsumptiven Urdarmdachs, nämlich die seitlichsten Abschnitte des „grauen Halbmondes" erstens selbst keine Chorda gebildet und zweitens nur neurale Kümmerbildungen induziert. 1933 fand ich, daß die *Mitte* der Randzone den Seitenteilen gegenüber einen „Vorzugsbereich" im Sinne SPEMANNs ([*42c*], S. 179) insofern darstellt, als sie sich selbst erstens stets zu Chorda und Mesoderm entwickelt, und weil sie zweitens eine viel stärkere Induktions- und Organisationsfähigkeit offenbart als das *laterale* präsumptive Ursegmentmaterial allein. So besteht also in bezug auf die organisatorische Induktionsleistung im präsumptiven Urdarmdach ein *Intensitätsunterschied* zugunsten der Mitte gegenüber den Seiten (dies bestätigen auch Untersuchungen von YAMADA [*51a*] und RAVEN 1946).

Gewiß, aber ich bin nicht der Auffassung, daß dies ein einfach zu erfassendes und quantitativ kontinuierlich abnehmendes Dorsolateralgefälle sein müsse. Es liegt mir nahe anzunehmen, daß die mittelständige Chordaanlage doch eine besondere, ihr eigentümliche und damit „*spezifische*", d.h. „qualitative" Induktionsleistung vollbringt. Wenn man nämlich innerhalb dieser chordamesodermalen Randzone transplantativ Materialumstellungen vornimmt, etwa indem man die *Chorda*anlage median aufspaltet und einen Keil aus präsumptiven Ursegment-Mesoderm hineinsetzt, so bekommt man stets Doppelkeime. Die Chordateile rechts und links vermögen sich den eingefügten Mesodermkeil nicht anzugleichen. Sie offenbaren ferner eine sich selbst zentrierende und damit *achsenbildende* Induktionsbefähigung, die dem Ursegment-Mesoderm abgeht. In der veränderten Situation regulieren sich die halben Anlagen zu zwei völlig abgerundeten Chordastäben und induzieren das nebenständige Mesoderm formal in Richtung auf normale paraachsiale, im histologischen Querschnitt typisch dreikantige Ursegmente. Die beiden regulierten Chorden induzieren zwei Medullarplatten mit vollkommen bilateraler Symmetrie. Diese wird vermittelt von dem Kontaktstreifen aus, in dem die Chorden eine Verklebung mit dem präsumptiven Ektoderm eingehen, wie man es stets auch in der Normalentwicklung feststellt (BAUTZMANN 1928).

All dieses vermag unter ähnlichen Bedingungen *mesodermales* Ursegment-Material als Induktor nicht entsprechend anzuleiten. Seine zwar zweifellose Mitwirkung bei der Prägung der Medullarplattengestaltung im einzelnen ist, wie F. E. LEHMANN gezeigt hat, qualitativ von definierbar besonderer Art. Die mesodermale Leistung ist von der chordalen auch dadurch unterschieden, daß das Chordamaterial auch einwärts auf das Entoderm wirkt, in welchem es die Lage des Darmlumens festlegt ([*5d*], S. 678, Abb. 3, S. 739, Abb. 28. Schema Abb. 33a und b, S. 748 und Abb. 32). Das Ursegment-Material war in meinen Versuchsbedingungen nicht einfach nur zu schwächeren Induktionsleistungen befähigt. Für sich allein induziert es, aber ohne achsiale Ordnung, ohne typische Medullarrohrbildung durch Faltung. Diese Unterschiede von Leistungsumfang und Form seitens der Chorda gegenüber dem Ursegment-Mesoderm kann man wohl kaum aus einfachen quantitativen Momenten allein erklären. Wenn man Quantität gleich Intensität setzt, dann müßte das Dorsolateralgefälle ortsweise sehr *steil* sein und an der Chordamesodermgrenze ganz abrupt abstürzen, denn ein recht geringes Quantum vom Chordaanlagenrande ist noch zu erheblichen Leistungen befähigt.

Die angeführten Beobachtungen scheinen mir interessant im Lichte der sog. „Quantitativ-Hypothesen" oder „Gefälletheorien", wie sie von CHILD [*11a, b, c*], HUXLEY und DE BEER (1924/27) und später von DALCQ und PASTEELS [*13*] zum Verständnis der Prozeßwelt der Normalentwicklung aufgestellt sind. (Nach SPEMANN ([*42d*], S. 205) hat BOVERI zuerst (1910) auf „Gefälle" im Keim des Seeigels aufmerksam gemacht und in der Keimbahnfrage bei Ascaris ein Gefälle als Ursache für die Determination der Chromatindiminution in den Zellkernen der späteren somatischen Zellen verantwortlich zu machen versucht.)

Es kann kein Zweifel daran sein, daß es „Gefälle", etwa als Stoffwechselgradienten (CHILD) oder als Anordnungsgefälle plasmatischer Einschlüsse beim polardifferenzierten Bau des Eies bezüglich des Dotters der Eiweißkörper, der Pigmente und anderen wirklich gibt, mit bestimmten Höhepunkten etwa am animalen Pol im Rahmen eines animal-vegetativen „Gradienten" oder Gradienten mit einem Höhepunkt in der Keim*mitte* mit Abfall gegen die Seiten, usw. Aber, so meint SPEMANN ([*42d*], S. 210), „daß diese Erscheinungen die spezifischen Ursachen der typischen Gestaltungsbewegungen sein sollen", scheine ihm nicht einleuchtend. Und er äußert stärkste Bedenken gegenüber „gar so einfachen Erklärungen" (S. 212) für so „verwickelte Vorgänge, wie es der Entwicklungsablauf mit seinem determinatorischen Geschehen sei, mit so vielen Wachstumsverschiedenheiten ... von so mannigfaltiger Art, daß sie nicht mehr auf ein einfaches Gefälle zurückführbar seien" (S. 213). Auch fragt er, „wieso ein Stoffwechselgradient als solcher Potenzen aktivieren sollte"? (S. 213). Und auch mir [*5c*] hat es immer Schwierigkeiten gemacht, einzusehen, wieso aus reinen kontinuierlichen quantitativen Verschiedenheiten regional zirkumskripte, diskontinuierliche und qualitativ so inkommensurable, einzigartige und besondere Formbildungen determiniert werden sollten; etwa eine „Nasenanlage" im Vergleich mit einem „Auge" und dieses wieder im Gegensatz zu einem „Ohr", wenn wir nur einmal beim Neuralsystem und seinen Derivaten bleiben.

Auch haben sich die *Beobachtungen über die Spezifität der Leistungen* in regionalen Induktionsprozessen seit SPEMANNs ersten Befunden (1927, 31, [*42d*], S. 168), nach denen *vordere* Urdarmdachteile gerade „Köpfe", *hintere* Urdarmteile dagegen „Rümpfe" und „Schwänze" induzieren, durch HOLTFRETER, MANGOLD, F. E. LEHMANN und viele andere, z.B. GALLERA ([*16*], S. 167), seither immer wieder bestätigt. Besonders O. MANGOLD [*29c*] und F. E. LEHMANN und VON WOELLWARTH (1952, S. 665) heben den induktiven *spezifischen* Charakter der Induktorleistung der verschiedenen Regionen des Urdarmdachs hervor. Sie gliedern es in mehrere „spezifisch" induzierende Zonen, die sich freilich „nicht scharf gegeneinander abgrenzen" (F. E. LEHMANN [*28c*], S. 519, [*28e*], S. 256). LEH-

MANN unterscheidet eine „archencephale", Vorderkopf induzierende, eine „deuteroencephale", Hinterkopf induzierende und eine „spinocaudale" Zone mit Rumpf-Schwanzinduktionstendenz (Tabelle O. MANGOLD bei LEHMANN 1942, S. 519).

Ein exaktes „Abklatschen" der Urdarmdachregionen im neuralen Induktat gleichsam wie beim Stempeln ereignet sich freilich im Experiment nicht. Eine bestimmte Urdarmdachzone induziert stets mehr, nämlich einen auf ein Ganzes zielenden „Komplex", ein „*Muster*" mit sekundären, tertiären und weitergehenden Aufgliederungen und mit korrelativen Regulationen von einer gewissen feldartigen Geschlossenheit und einer autonomen, wie „genuin" erscheinenden „Selbstorganisation" in der Reaktionsbasis. Freilich gilt dies im Rahmen des Versuchskeimes nur unter ganz bestimmten Voraussetzungen. Es ergibt sich nämlich aus dem organisatorischen Geschehen des Wirtskeimes selbst ein *Einfluß auf das Induktionsergebnis*, welcher auf die Induktionsleistung nicht nur modelnd, sondern sogar umstimmend wirken kann, wenn die zufällige Nähe der „konkurrenten" „Felder" des Wirtes einerseits und des Induktionssystems andererseits solche gegenseitigen Bewirkungen zulassen, auf die hier nicht eingegangen werden kann.

Den Ausdruck „*Feld*" hat auch SPEMANN schon früh und oft gebraucht; in Kombination mit dem „Gradientenbegriff" wird er auch von HUXLEY und DE BEER benützt, die von „Gradientenfeldern" sprachen und aus ihnen determinierende Wirkungen herleiten. Verwandt damit ist HARRISONS „Zerstreuungskreis", eine Art Feld, dessen Zentrum einen „Vorzugsbereich" leichterer Entstehungsbedingungen für ein bestimmtes Organ darstelle, welches gegen den Rand des Zerstreuungskreises zu schwerer oder nicht mehr entwickelt werden könne.

Ein Feld hat einen Ort, aber dieser Ort kann nicht in beliebiger Weise durch den Induktor allein festgelegt werden; z. B. kann ein induziertes „Neuralfeld" nur *orts„spezifisch"* entstehen, weil es ausschließlich im *äußeren Keimblatt* induziert werden kann. Mit dieser Orts„spezifität" ist auch eine *zeitliche*, eine *Phasenspezifität* verknüpft, die ebenfalls im Experiment außerhalb der Macht des Induktors liegt. Denn im Raum des äußeren Keimblatts kann das induzierte Neuralfeld nur zu einem spezifischen Zeitmoment auftauchen. Er fällt zusammen mit der Invagination des Urdarmdachs. Vorher ist die Phase der Ansprechbarkeit im Ektoderm nicht erreicht, nachher ist sie schon wieder zu Ende gegangen.

Zum Feldcharakter gehört auch die gewisse „*Selbst"entwicklungsfähigkeit*, welche auf „Ganzheitlichkeit" einer „Normogenese" (F. E. LEHMANN) tendiert, die in günstig gelagerten Experimentalfällen auch erreicht wird. Dabei spielen Selbstgliederungen und Regulationen eine entscheidende Rolle. Sie verleihen dem Felde „Systemcharakter". Weil „Organisation" Systemaufbau und Systemgliederung ist, sprach SPEMANN schon früh (1921) von dem „Organisationsfeld", welches sich im „Induktionssystem" verwirkliche. Im Feld steckt auch der Hinweis auf biologische Struktur, gemeint ist hier nicht nur eine gradative Abstufung oder ein Balancement von Gradienten und Antigradienten, sondern mehr jener biologische Stufenbau, bei dem der Teil in der Hierarchie ues Ganzen existiert, aus dessen Konstellation sich dmgekehrt Rückwirkungen auf die Fügung der Teile und auf den Bau der Teile selbst ergeben. Korrelationen, Wechselwirkungen, dadurch Gliederungen und „Segregationen" gehören zum Feldcharakter. Man könnte vom Felde als von einem „Wirkungsgefüge" sprechen. (Und ich stelle mir vor, daß die „morphogenen" Mittel eines biologischen Feldes, d.h. die in ihm wirksam werdenden induktiven Kräfte sozusagen die Vorahnungen oder Vorläufer jener Kräfte sind, die allmählich zu jenen Wirkungen herüberführen, die MARTIN HEIDENHAIN als „Syntonie" bezeichnete und die im fertig ausgebildeten Organismus dessen „funktionelle" Kräfte darstellen. Darüber später mehr.) Natürlich enthält der Feldbegriff auch Anspielungen auf physiko-chemische „Feldträger", und gerade diese spielen in den letzten Jahrzehnten in der Theorienbildung über das organisatorische Geschehen eine starke Rolle, ohne daß sich die bildhaften Vorstellungen schon immer mit konkreten Inhalten anfüllen ließen.

BENNINGHOFF [7], der sich viel mit der Frage von Feldwirkungen für die Aufklärung anatomischer „Systemstrukturen" befaßt hat, hat in dieser Hinsicht in einem Vortrag geäußert: „daß der biologische Feldbegriff mit *biologischen* Voraussetzungen arbeiten müsse, d.h. mit Substraten, die weit über der Stufe des Atomarmolekularen stehen." Er meinte, daß „die lebenden Systeme da anfangen, wo die Ordnungsformen der Physik aufhören."

Kürzlich haben P. D. NIEUWKOOP und Mitarbeiter [*36*] neuerdings eine Feldtheorie versucht, die kurz angedeutet sei (S. 97): Der invaginierende Organisator induziere im Ektoderm ein „Neuralfeld". Dieses gehe aus vom ersten Kontakt des prächordalen Urdarmdachs und schreite in der Invaginationsrichtung voran. Die Feld*intensität* bestimme Ausbreitung und Gestalt der Neuralplatte, ihres Wulstes, der Neuralleiste und des Umgebungsektoderms. Die Querzonen seien determiniert durch dorsolateral gestufte *Schwellenwert*intensitäten. Die *Läng*sdifferenzierung des Neuralsystems in die bekannte Folge der regionalen spezifischen Hirnabschnitte geschehe erst sekundär; denn primär werde über das ganze Feld hinweg nur eine *prosencephale* Differenzierungstendenz geweckt, aber diese würde durch sekundäre Wirkung seitens des nachfolgend invaginierenden chordamyotomalen Urdarmdachs von der hinteren Neuralfeldregion aus nach vorn zu gradativ „geschwächt". Eine sekundäre gegengewichtige Induktionstendenz überwältige die primäre prosencephale Allgemeintendenz[1]) schritt- und regionsweise, indem sie sie „herabstimme" auf diencephale, mesencephale, rhombencephale und spinale Hirnentwicklung. Dieser sekundäre transformierende Feldeinfluß des Chordamesoderms, den NIEUWKOOP das „Mesodermfeld" nennt, verebbe aber energetisch bereits, bevor er den vordersten primären prosencephalen Feldbereich bei seiner caudocranialen Wanderung erreicht habe. Deswegen könne nur dieser vordere Abschnitt die Prosencephal-Tendenz zu Vorderhirn verifizieren.

NIEUWKOOPS Auffassungen sind gestützt durch Experimente von HOLTFRETER [*23b, c*] und CHUANG [*12a, b*] über induktive Neuralisierung von präsumptivem Ektoderm durch chemisch stoffliche Mittel in der völligen Isoliertheit des Explantats, bei denen die prosencephale Induktionstendenz sehr deutlich war.

Aber dann heißt es weiter bei NIEUWKOOP (S. 99f.), daß die von dem sekundären Feld ausgelöste weitere Aufgliederung in die spezifischen Hirnabschnitte auf „genuinen" (intrinsic), d.h. also auf inneren, ebenso

[1]) Prosencephalon = Vorderhirn; Diencephalon = Zwischenhirn; Mesencephalon = Mittelhirn; Rhombencephalon = Rautenhirn; Spinalhirn = Rückenmark.

interessanten wie unerklärten besonderen Eigentümlichkeiten des Feldes beruhe, die das eigentliche ungelöste Mysterium dieser Entwicklungsleistungen sei. Von diesem Zentralproblem der „Selbstorganisation" heißt es bei NIEUWKOOP an einer anderen Stelle (S. 103): Das Zusammenspiel (Interaction) der zwei originalen, nämlich der „neuroektodermalen" und „mesodermalen" Gradienten (welches übrigens im Ansatz auf etwas anderen Vorstellungen von Gradientenwirkungen beruhe, als sie DALCQ und PASTEELS [*13*] haben), geschehe im *Raum*, aber auch in der *Zeit*. Aus dieser vierten Dimension leite sich noch ein anderes Element bei der Prozeßwelt der räumlichen Aufgliederung her, nämlich — ich übersetze NIEUWKOOP S. 103 — „die allmähliche Verwandlung von rein *quantitativen* in mehr und mehr *qualitative* lokale Unterschiede beim Prozeß des Gegen- und Wechselspiels." Aber deren Erklärung bleibt so unbekannt wie die Genese der Gradientenfelder selbst.

Eine *qualitative* räumliche Aufgliederungsfähigkeit wie diese neuroektodermale „Selbstorganisation" ist auch schon die genuine spezifische Eigenart des chordamesodermalen Randzonenbereichs der Gastrula, welcher nach NIEUWKOOPs Auffassung die qualitative Regionalisierung der Hirnanteilfolge bestimme. Ich glaube, daß bei dem hierzu vorauszusetzenden regulativen Leistungsanteil auch des primären Organisators SPEMANNs die Bezeichnung „Organisator", wie es auch LEHMANN [*28c*] möchte, beibehalten werden sollte, obgleich zweifellos viele der organisatorischen Rätsel stark auf die Reaktionsbasis verschoben scheinen, die in raumzeitlicher *Planmäßigkeit* heranreifend „wartet" und so ihrerseits die richtige raumzeitliche Konstellation der Evokationen mitbestimmt, die als induktive Kettenreaktionen von gestufter Ordnung, vom primären Organisator SPEMANNs ausgehend, das Differenzierungsschicksal der großen wie der kleinen Formen des sich entwickelnden Embryos bis in die Funktionsform der einzelnen Organzellen hinein beherrschen. So bleibt doch auch der „Evokator" selbst daran beteiligt. Er „erlöst" sozusagen in der Reaktionsbasis die auf nicht genau bekannte Weise „herangereiften qualitativen artspezifischen Entwicklungsmöglichkeiten", die vom *Genom* her gesteuert werden (KÜHN [*27*], G. TÖNDURY [*46*], v. UBISCH [*47*]). NIEUWKOOP nennt sie kurz die „*Kompetenzen*" der Reaktionsbasis.

In einer Studie über „JOHANNES MÜLLER und unsere Lehre von der organischen Gliederung und Entwicklung" [*5g*] habe ich versucht, die Auslösung jener bestimmten *qualitativen* Differenzierungsleistungen, also der jeweiligen „Kompetenzen" des induzierten Entwicklungssubstrats in Parallele zu setzen mit den „*spezifischen Energien*" und ihrer Hervorrufung durch einen *Reiz* bei JOHANNES MÜLLER. Denn er sagt bereits 1826 ([*33*], S. 4/5), daß „das Ursächliche, in dem, auf was es wirkt, immer nur eine *Qualität* des letzteren zur Erscheinung bringt." So sei es „durchgängig mit allen organischen Reaktionen"; und JOHANNES MÜLLER schließt dabei (S. 16) unter allen denkbaren tierischen Funktionen schon ausdrücklich die „*Bildungsprozesse*" ein. Hätte MÜLLER die modernen Experimente mit chemischen Induktoren und ihre stetigen, vom reagierenden Substrat abhängenden spezifischen Antworten auf Reize hin, die vielfach im Normalgeschehen gar nicht agieren können, schon gekannt, so würde er zweifelos PETERSEN zugestimmt haben, welcher das „Gesetz von der spezifischen Sinnesenergie" ganz allgemein in das „Gesetz von der spezifischen oder *arteigenen Lebensbekundung*" erweitern und ohne Bedenken mit dem Namen JOHANNES MÜLLERs verbinden wollte [*37a, b*]. Man könnte auch von einem „Gesetz von den spezifischen *Entwicklungsenergien*" sprechen.

Diese Formulierung zu unterbauen, stehen genügend Beobachtungen über die *Reizmittel* einerseits und die *Antworten* andererseits, sowohl im *normalen* wie im *experimentellen* Induktionsgeschehen, im *Wirtskeim* und *in vitro* zur Verfügung. Die große Spielbreite dieser differentesten Reizmittel, welche unterschiedslos alle *dieselbe* Antwort, z.B. im präsumptiven Ektoderm „Neuralisation", wachrufen, kann hier nur angedeutet werden: Organisatormaterial (SPEMANN und H. MANGOLD), Organanlagenstücke, z.B. Neuralteile bis zu fertigem Gehirn (O. MANGOLD), Chorda, ältere Chorda, Ursegmente (BAUTZMANN), durch Kochen, Frieren oder andere physikalische und chemische Mittel zerstörte Organisatorteile (BAUTZMANN, HOLTFRETER, SPEMANN, MANGOLD 1932), durch Kochen aus präsumptivem Ektoderm befreite Induktorstoffe, die im normalen Keim vermutlich in ihrer Wirkung gehemmt sind (ebendort 1932), alles dieses ruft die *gleiche* reaktive Antwort hervor; und HOLTFRETER fand im Anschluß daran, daß Proben und Extrakte von einer kaum noch aufzuzählenden Fülle von Organen und Geweben aus Wirbellosen und Wirbeltieren (etwa Leber, Niere, Herz, Muskulatur und vieles andere) ebenso wirken. Bei uns in Deutschland (F. G. FISCHER und seine Schule), in England, Amerika und Belgien fanden Biochemiker die unterschiedlichsten chemischen Stoffe in derselben Weise wirksam, z.B. synthetische Fettsäuren, Nucleoproteide, Ribosenucleotide [*34*], [*8*], [*4*], Nucleinsäuren, Enzyme usw. [*39e*].

Die Frage nach einer gewissen Spezifität und regionsspezifischen Wirkung einiger der genannten Extraktstoffe, z.B. aus Leber bzw. Niere, ihre Aufschlüsselung in einen hitze*stabileren* Ektoderminduktor und einen *labileren* „Mesoderminduktor", wie es TOIVONEN und CHUANG [*12a*] wollen, ist noch in Bearbeitung und Diskussion. HOLTFRETER fand, daß „in vitro" eine bloße p_H-Verschiebung im Medium genügt, um im Ektoderm Neuralisation auszulösen. Dies geschehe wohl indirekt durch *subzytolytische Prozesse*, die vermutlich an den Eiweißkörpern im Plasma des Reaktionssubstrats verlaufen. Der eigentlich „auslösende" letzte Schritt könne dabei auf der Freisetzung von Ribonucleinsäuren beruhen, die in zytolysierenden Zellen sich durch zunehmende Farbreaktionen nachweisen lassen und deren induktionsauslösende Fähigkeit durch BRACHET [*8*] wahrscheinlich gemacht ist.

Nun scheint sich die *Vielfältigkeit* der „künstlichen" Mittel, die übrigens nicht bloß einfach „neuralisieren", sondern „Muster" von bis zu einem hohen Grad *durchorganisierten Organkomplexen* hervorrufen können, schlecht zusammenzureimen mit den angeführten Befunden „spezifischer", etwa archencephaler, deuteroencephaler oder spinocaudaler Induktion[1]) oder der spezifischen Linseninduktion, wie wir sie durch LEHMANNs, O. MANGOLDs und ROTMANNs Versuche kennen. Jedoch besteht diese anscheinend widersprechende Sachlage ja auch sonst bei einer Fülle ganz anderer biologischer Reaktionen: Denn, auch bei den sinnesphysiologischen Reizen kommt ja die Antwort immer auf dasselbe heraus, gleichgültig ob der Rezeptor, etwa das Auge, wie JOHANNES MÜLLER sagt, auf seinen „homogenen", d.h. den adäquaten, normalen spezifischen Lichtreiz antwortet oder aber auf einen völlig „fremden", z.B. auf galvanischen Strom, mechanischen Stoß, thermische Reize oder andere. Der Rezeptor Auge reagiert ausschließlich mit der Empfindung „Licht". Offenbar werden alle diese unterschiedlichen Reize durch ein „Phänomen der gemeinsamen Endstrecke", von dem von BUDDENBROCK in seiner „vergleichenden Physiologie der Hormone" ([*10*], S. 13) spricht, gleichgeschaltet.

[1]) Prosencephal — bezogen auf Entwicklung vorderer Hirnteile. Deuteroencephal = spinocaudal — bezogen auf die Entwicklung hinterer Hirnteile.

Auch im Rahmen von *endokrinen Bewirkungen* ist das Reaktionssystem, d.h. der Stoffwechselmechanismus, oder im Falle einer morphogenetischen Reaktion der hormonal angestoßene Metamorphoseprozeß auf ein ganz bestimmtes, nämlich das *zugehörige* „spezifische" Normalhormon als Wirkstoff oder, um mit JOHANNES MÜLLER zu reden, auf sein „homogenes" Hormon eingestellt; und es gehört die Frage zu den absolut ungelösten Rätseln des organischen Werdens seiner Regulation und Erhaltung der Organisation, auf welche Weise sich denn diese „*Zuordnung*" der aktiv tätigen Wirkstoffe zur Reaktionsbasis und ihrem Genomapparat herstelle! (s. VON UBISCH).

Wie nun auch immer die *Induktionsstoffe* heißen und wie unterschiedlich sie auch chemisch immer sein mögen, eines scheint allgemein zu gelten, daß sie fast ohne Ausnahme *weder art- noch gattungsspezifisch* sind. So können sie sich selbst bei fernverwandten Formen vertreten, und damit stehen die Induktionsstoffe nicht allein. Denn auch das homogene *Hormon* kann vertretbar sein, kann imitiert werden durch einen fremden Stoff, der chemisch eine total andere Konstitution besitzen kann wie der normale [*17*].

Das sei nochmals an einem Beispiel belegt: Wenn man einer Axolotlgastrula in ihre zukünftige Mundgegend einen Ektodermflicken setzt, den man vom präsumptiven Bauchbereich der Gastrula einer ganz anderen Amphibienart, nämlich unseres Teichmolches, entnimmt, dann induziert der Kopfdarmpol des Axolotlkeims im eingepflanzten Tritonektoderm zunächst „ortsgemäß" einen „Mund" und im Rahmen der dazugehörigen Mundausstattung u. a. „*Balancer*", das sind mit Klebzellen versehene Kölbchen, mit denen sich die Taeniatuslarven an Steinen oder Pflanzenteilen festheften. Der Kopfdarm des Axolotl induziert aber damit in der Reaktionsbasis Organe, die ein Axolotl normalerweise gar nicht besitzt.

Dazu einen Parallelfall aus der Endokrinologie: Ein kastrierter Kammolch verliert seinen Kamm. Aber der Kamm wird ihm wieder induziert, wenn man ihm einen Hoden von Pleurodeles einsetzt, obgleich dieser spanische Rippenmolch selbst keinen Kamm zu induzieren vermag. Hier dürfte der hormonale Auslöser sogar ein und dasselbe Testosteron sein — aber die Reaktionsmöglichkeit, d.h. die „Kompetenzen" bei den beiden Formen sind nicht dieselben. (Was die *Natur* der Auslöser betrifft, so scheint mir eine Bemerkung v. BUDDENBROCKS [*10*] der Erwähnung wert: „Dem Biologen muß als Leitfaden dienen, daß die chemische Konstitution der Hormone nicht das letzte Wort ist", „das Entscheidende ist das Reaktionssystem"; und v. BUDDENBROCK meint weiter, „daß die Wissenschaft in der ganzen Endokrinologie trotz eines außerordentlichen Aufwandes an Scharfsinn ... bisher nicht weitergekommen ist als bis zur Beschreibung von Tatsachen, für die wir in keinem Fall eine Erklärung besitzen." ([*10*], S. 16 und 17).)

Zum *organisatorischen Geschehen* zurückkehrend, möchte ich noch ein paar Bemerkungen anschließen, die es vom besonderen Blickpunkt her ansehen. Das organisatorische Geschehen besteht in einer fortlaufenden Aufgliederung des Keimmaterials, bei der es ganze Ketten von aneinander anschließenden induktiven Bewirkungen gibt. Diese beginnen noch relativ einfach im Organisatorgebiet SPEMANNs, dem späteren Urdarmdach, mit der Induktion der Neuralanlage. Von da ab komplizieren und vervielfältigen sie sich zunehmend bis in die fast nicht mehr überschaubaren formalhistogenetischen Schicksale der funktionierenden Organzellen im einzelnen.

Dabei will mir nun vorkommen, als ob die induktiven Kräfte, etwa diejenigen, welche das Urdarmdach aussendet, nur dem Scheine nach *a-funktionelle* Prozesse im Sinne ROUX' wären. Sie dürften vielmehr als die Vorläufer jener *funktionellen* Wirkungsbedingungen anzusehen sein, in welche sie sich allmählich transformieren, um zu den späteren funktionellen Momenten zu werden, die eben zu den Lebensbedingungen eines fertigen funktionierenden Organismus gehören. Es ist damit gemeint, daß die induktiven Anfänge des organisatorischen Geschehens, die vom Organisator ab zuerst deutlich durch SPEMANNs großes Werk aufgedeckt wurden, mit dem organisatorischen Aufbau des „Urkörpers" *gleichzeitig* auch die Anfänge der Genese seiner *funktionellen* Gestaltung mit umschließt. Also nicht „Induktion" *schlechthin*, nur im Sinne einer Determinationsauslösung, sondern eine hierarchisch gestufte Prozeßfolge mit der Bedeutung eines „Systeme" schaffenden Induzierens, welches in jedem Einzelfall eine qualitativ besondere, d.h. funktionell spezifische Beziehungsart herstellt, das scheint mir der eigentliche „Sinn" des organisatorischen Geschehens überhaupt zu sein. Jedes konkrete induktive Einzelgeschehen steht, so gesehen, im Rahmen des funktionellen organischen Aufbaues des Urkörpers. Jedem Induktionsakt eignet sozusagen sein besonderes funktionelles „Wozu"; denn, wenn die Gastrulationsbewegungen unter der Führung der SPEMANNschen Organisatorzone durch Invaginationsbewegungen jene topographische Umordnung mit sich gebracht haben, welche die Keimblätteranlagen aus dem bisherigen *Nebeneinander untereinander* geschoben hat, dann kann das zu Urdarmdach gewordene Mesoderm diaepithelial im Kontakt mit dem Ektoblasten induktiv die Histogenese des später *mit ihm selbst* zusammenarbeitenden Organes anleiten, nämlich des *Nervensystems*! Das Urdarmdach selbst organisiert *sich* unterdessen zum Chordamuskelsystem. Und es gliedert sich durch „funktionelles Induzieren" die Nervensystemanlage an, mit welcher von da ab die Myotome ins Verhältnis einer funktionellen neuromuskulären „Syntonie" treten. Durch F. E. LEHMANNs [*28e*] und DETWILERs Untersuchungen wissen wir gut, auf welche Weise durch induktive Bewirkungen seitens der Chorda und der Myotome des Urdarmdaches die bauliche Querschnittsanordnung und die Massenverteilung der Ganglien im Medullarrohr beeinflußt und regiert wird. Ist diese prinzipiell ausgebaut, dann werden die Axome der Neuroblasten (also die Nervenfasern selbst) attrahiert, mit denen zusammen die muskulären Derivate der Myotome zu den elementaren funktionellen Systemeinheiten, nämlich den „Neuromyonen" werden. Das „Neuromyon" aber ist das „funktionelle Element" des fertigen somatomotorischen Bewegungsapparates. Jetzt ist am Ziel die höhere funktionale Systemeinheit des neuromyotomalen Lokomotionsapparates integriert.

Andere funktionelle Systeme für jeweils ganz konkrete biologische Aufgaben scheinen auch vom Entoderm aus induktiv „integriert" zu werden. Wie O. MANGOLD [*29f*] genauer analysierte, werden die „animalen" Teile des Amphibienkopfes, d.h. Gehirn, Augen- und Gehörorgan, vom mesodermalen Urdarmdach aus induziert. Das *Entoderm* dagegen induziere „viscerale" Kopfteile. Ferner spielt das Entoderm eine Rolle bei der Induktion des Gefäßsystems und des Herzens, und auch für glatte Muskelzellen, die in der Splanchnopleura, jenem während der Entwick-

lung die Darmwandung von außen überziehenden Anteil der Wandung, welche die Leibeshöhle auskleidet, für die Darmwand induziert werden [36]. Räumt man das Entoderm aus einer Gastrula aus, so unterbleibt die Entwicklung der glatten Darmwandmuskulatur. Offensichtlich induziert also im normalen Geschehen das primitive Entodermrohr die ihm selbst später eigene Wandmuskulatur. Während nun das Gefäßsystem unter anderem der Aufschließung und dem Transport der aus der dicken Darmwand selbst aufzunehmenden Dotter„konserve" dient (Dotterkreislauf), stellt die glatte Muskulatur mit dem epithelialen Verdauungsschlauch zusammen erst die *höhere* funktionelle Leistungseinheit dar, welche mithilft bei der Aufbereitung der von außen aufgenommenen Nahrung. Dafür ist der viscerale Mundapparat, den ebenfalls das Entoderm induziert, von ebenso primärer Bedeutung. So integriert anscheinend auch hier auf analoge Weise, wie es beim Lokomotionssystem der Fall war, die Induktion den *visceromotorischen* Apparat. Und man darf vermuten, daß sein Anschluß an das steuernde *vegetative* Nervensystem vielleicht ebenfalls induktiv vermittelt wird.

Es würde sicher den Versuch lohnen, die Fülle aller bekannten Induktionsgeschehnisse unter diesem Blickwinkel einer erneuten Betrachtung zu unterwerfen, schon um zu erfahren, ob sich alle Geschehnisse widerspruchsfrei in den erörterten biologischen Sinnzusammenhang einordnen ließen.

Und auch noch ein letzter Sachverhalt im organisatorischen Geschehen, nämlich die *zeitliche Verzahnung* der induktiven Prozesse, die man die „Zeitgestalt" in der frühen Entwicklung nennen kann [5k], verdient im Hinblick auf die Phylogenese eine systematische Durchforschung. Es dürfte sich dabei ein Abbild der in bestimmter zeitlicher Ordnung sich aufbauenden *phylogenetischen Funktionsentwicklung* ergeben. Manche Auslösungszeitpunkte liegen zeitlich früher als andere. Die Induktion einer im phyletischen Sinn höheren funktionellen Integrationsform dürfte auch in der ontogenetischen Entwicklung abwarten müssen, bis ihre Zeit gekommen ist. So spiegeln vielleicht die von Zeitpunkt zu Zeitpunkt heranreifenden „phasenspezifischen", qualitativ unterschiedenen induktiven Antworten, welche die induzierte Matrix nur in ganz bestimmter zeitlicher Aufeinanderfolge hergibt, die fortschreitenden Integrationen bei der Genese jener funktionellen Systeme wider, welche die Folge der Organismenwelt phylogenetisch nach und nach bereichert haben.

Literatur.

Mit Zeichen (*) versehen sind Bücher oder Arbeiten, die größere Zusammenhänge darstellen oder Übersichten bieten; ferner solche auf H. SPEMANN selbst bezügliche Abhandlungen, die geeignet sind, die besondere persönliche Wesensart und Färbung von SPEMANNS gedanklichem und naturphilosophischem Ansatz bei der Suche nach embryologischen Einsichten zu vermitteln.

[1]* ABDERHALDEN, R.: Die Hormone. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1952. — [2]* AMMON, R., E. VINCKE, H. ULLRICHS u. A. ARNOLD, G. KOLLER, A. JORES: Hormone bei Pflanze, Tier und Mensch. Synopsis 2. Hamburg: Park-Verlag 1948. — [3] BACON, R. L.: J. of Exp. Zool. **98**, 87 (1945). — [4]* BARTH, L. G.: Embryology (Lit.) New York: The Dryden Press 1949. — [5] BAUTZMANN, H.: Roux' Arch. (a) **108**, 283 (1926); (b) **114**, 177 (1928); (c) **119**, 1 (1929); (d) **128**, 665 (1933). — *(e) Die Bedingungen der embryonalen Gestaltung. Verh. Dtsch. Path. Ges., 28. Tagg. Jena: Gustav Fischer 1935. — *(f) HANS SPEMANN zum Gedächtnis. Morph. Jb. **87**, 2 (1942). — (g) Anat. Anz. **94**, 225—256 (1943). — *(h) HANS SPEMANNS Organisatorenlehre im Rahmen des Mechanismus-Vitalismusproblems. Der mathematische und naturwissenschaftliche Unterricht, **2**, 264 (1950). — *(i) Das Wesen der tierischen Entwicklung (allgemeinverständlich dargestellt). Universitas **1950**, 1071, 1211—1220. — *(k) Zur Zeitgestalt der frühen Wirbeltierentwicklung. Neue Ergebnisse und Probleme der Zoologie. Klatt-Festschrift **1950**, 34—45. — [6] BAUTZMANN, H., JOH. HOLTFRETER, O. MANGOLD u. H. SPEMANN: Naturwiss. **20**, 971 (1932). — [7] BENNINGHOFF, A.: Die biologische Feldtheorie. Heidelberg: Weiss'sche Univ.-Buchhandlung 1944. — [8] BRACHET: Embryologie Chemique. Paris: Masson & Cie. 1947. — [9]* BRANDT, W.: Embryologie. Basel: S. Karger 1949. — [10]* BUDDENBROCK, W. v.: Vergleichende Physiologie, Bd. IV, Hormone. Basel: Birkhäuser 1950. — [11] CHILD, C. M.: *(a) Physiological Foundations of Behaviour. New York: Holt 1924. — *(b) The Physiological Gradients. Protoplasma **5**, 447 (1928). — *(c) Physiological dominance and physiological isolation in development and reconstitution. Roux' Arch. **117**, 21 (1929). — *(d) Patterns and Problems of Development. Chicago: Univ. Press 1941. — [12] CHUANG, H. H.: (a) Roux' Arch. **139**, 556 (1939); (b) **140**, 25 (1940). — [13]* DALCQ, A., et J. PASTEELS: Arch. de Biol. **48**, 669 (1937). — [14] EBNER: Zit. bei SPEMANN [42a]. — [15] ENDRES, H.: 73. Jber. Schles. Ges. vaterl. Kultur, Sitzg. der Zool.-bot. Sektion vom 18. 7. 1895. — [16] GALLERA, J.: Arch. d'Anat. **32**, 121 (1949). — [17]* GIERSBERG, H.: Hormone. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1953. — [18] HADORN, E.: Naturwiss. **40**, 85 (1953). — [19]* HEIDENHAIN, M.: Formen und Kräfte in der lebendigen Natur. Berlin: Springer 1923. — [20] HERLITZKA, A.: Roux' Arch. **2**, 352 (1896). — [21] HERTWIG, O.: Arch. mikrosk. Anat. **42**, 662 (1893). — [22] HOLTFRETER, J.: Roux' Arch. **127**, 591 (1933). — [23] HOLTFRETER, J.: (a) Naturwiss. **21**, 766 (1933). — (b) J. of Exp. Zool. **95**, 307 (1944); (c) **98**, 161 (1945). — (d) Symposia Soc. f. Exp. Biol. **1948**, Nr. 11, 17. — [24]* HUXLEY, J. S., and G. R. DE BEER: The elements of experimental embryology. Cambridge: Univ. Press 1934. — [25]* KOLLER, GOTTFRIED: Der Stand der Hormonforschung. Bonn: Universitätsverlag 1948. — [26]* KUHN, O.: Hormone als formbildende Kräfte. Ber. d. Vereins der Freunde u. Förderer d. Univ. Köln. S. 1—9. — [27] KÜHN, ALFR.: (a) Ber. dtsch. chem. Ges. **71**, 107 (1938). — (b) Naturwiss. **40**, 65 (1953). — [28] LEHMANN, F. E.: (a) Roux' Arch. **108**, 243 (1926). — *(b) Biol. Zbl. **53**, 471 (1933). — (c) Naturwiss. **30**, 515 (1942). — (d) Rev. suisse Zool. **51**, 333 (1944). — *(e) Einführung in die physiologische Embryologie. Basel: Birkhäuser 1945. — [29] MANGOLD, O.: (a) Roux' Arch. **47**, 230 (1920). — (b) Das Determinationsproblem I. Erg. Biol. **3**, 151 (1928). — (c) Naturwiss. **21**, 761 (1933). — *(d) HANS SPEMANN zum Gedächtnis. Ber. naturforsch. Ges. Freiburg i. Br. **38**, 118 (1942). — *(e) HANS SPEMANN als Mensch und Wissenschaftler (enthält Lit.-Verz. aller Arbeiten SPEMANNS). Roux' Arch. **141**, 385 (1942). — *(f) Der Wirbeltierkopf entwicklungsphysiologisch gesehen. Ber. naturforsch. Ges. Freiburg i. Br. **40**, 5 (1950). — (g) HANS SPEMANN. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 1953. — [30] MANGOLD, O., u. F. SEIDEL: Roux' Arch. **111**, 494 (1927). — [31] MANGOLD, O., u. C. v. WOELLWARTH: Naturwiss. **37**, 365 (1950). — [32] MARX, A.: Roux' Arch. **105**, 20 (1925). — [33] MÜLLER, JOH.: Über die phantastischen Gesichtserscheinungen, eine physiologische Untersuchung. Coblenz: Jacob Hölscher 1826. — [34]* NEEDHAM, J.: Biochemistry and Morphogenesis. Cambridge: Univ. Press 1950. — [35] NIEUWKOOP, P. D.: Rev. suisse Zool. **57**, 23 (1950). — [36] NIEUWKOOP, P. D.: J. of Exp. Zool. **120**, 1 (1952). — [37] PETERSEN, HANS: (a) Anat. Anz. **90**, 1 (1940). — *(b) HANS DRIESCH und HANS SPEMANN als Biologen. Vortrag aus d. J. 1942 in Ergebn. Anat. **34**, 61—82 (1952). — [38] REITH, F.: Biol. generalis [Wien] **15**, 394 (1942). — [39] ROTMANN, E.: (a) Verh. dtsch. zool. Ges. **1935**, 76. — (b) Roux' Arch. **139**, 1 (1939). — *(c) Neuere Untersuchungen über das Induktionsgeschehen in der tierischen Entwicklung. Dechiana [Bonn] **100** B, 51 (1941). — *(d) Entwicklungsphysiologie. Fortschr. Zool. **7**, 167 (1943). — *(e) Das Induktionsproblem in der tierischen Entwicklung. Ärztl. Forsch. **3**, 209 (1949). [40] SEIDEL, F., u. O. MANGOLD: Roux' Arch. **111**, 494 (1927). — [41]* SEIDEL, FR.: Entwicklungsphysiologie der Tiere, Bd. I u. II. Berlin: W. deGruyter & Co. 1953. — [42] SPEMANN, H.: (a) Roux' Arch. **12**, 224 (1901); **15**, 448 (1902); **16**, 551 (1903). — (b) Verh. dtsch. zool. Ges. **1906**, 195. — (c) Roux' Arch. **48**, 533 (1921). — *(d) Experimentelle Beiträge zu einer Theorie der Entwicklung. Berlin: Springer 1936. — *(e) Neue Einsichten in das Wesen der tierischen Entwicklung (Feldbegriff). Schweiz. med. Wschr. **1937**, 849. — (f) Forschung und Leben. Stuttgart: Engelhorn 1943. — [43] SPEMANN, H., u. HILDE MANGOLD: Roux' Arch. **100**, 599 (1924). — [44] STARCK, D.: *(a) Über experimentelle Entwicklungsgeschichte, ihre Wege und Ziele. Frankfurt a. M.: Waldemar Kramer 1948. — *(b) Was lehrt die Embryologie für die Stammesgeschichte der Säugetiere? Frankfurt a. M.: Waldemar Kramer 1948. — [45] TOIVONEN, S.: (a) Ann. zool. Soc. zool.-bot.

fenn. „Vanamo" 6, 1 (1938). — (b) Rev. suisse Zool. 57, 41 (1950). — [46]* TÖNDURY, G.: Über die Wirkungsweise der Gene auf die Embryonalentwicklung. Praxis [Bern] 1947, Nr. 20. — [47]* UBISCH, L. v.: Entwicklungsprobleme. Jena: Gustav Fischer 1953. — [48]* VOGT, W.: Roux' Arch. 106, 542 (1925); 120, 384 (1929). — [49] WEISS, P.: Physiologic. Rev. 15, 639 (1935). — [50] WOELLWARTH, C. v.: Roux' Arch. 145, 582 (1952). — [51] YAMADA, T.: (a) Folia anat. japon. 19, 131 (1940).

Anatomisches Institut der Universität Hamburg.

Eingegangen am 10. November 1954.

Kurze Originalmitteilungen.

Für die Kurzen Originalmitteilungen sind ausschließlich die Verfasser verantwortlich.

Langjährige Änderungen in der Phase des Tagesganges der kosmischen Strahlung.

Vor einiger Zeit berichteten THAMBYAHPILLAI und ELLIOT[1]) sowie SARABHAI und KANE[2]) über eine systematische Verschiebung, die die Phase der 1. Harmonischen des Tagesganges der kosmischen Strahlung im Laufe der Jahre erfährt.

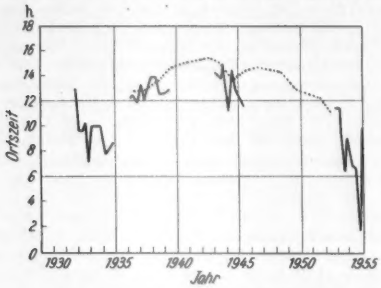


Fig. 1. Lage des Maximums des Tagesganges der Strahlungsintensität 1932 bis 1954.

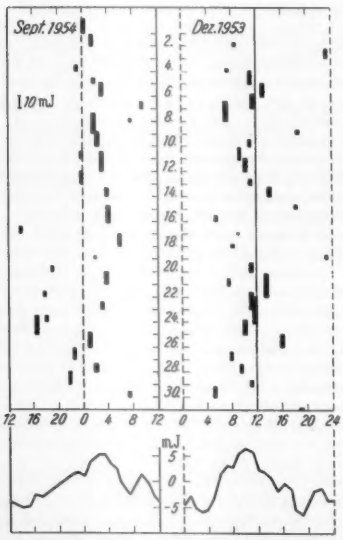


Fig. 2. Unten: Monatsmittelwerte der Tagesgänge September 1954 und Dezember 1953 (5 mJ = 0,21 %). Oben: Lage der Maxima der Einzeltage für September 1954 und Dezember 1953. Die Größe der Amplitude ist durch die Höhe der Rechtecke dargestellt. (Amplituden > 7 mJ sind statistisch reell.)

Die Autoren vermuten eine 22jährige bzw. 11jährige Variation. Da das Beobachtungsmaterial des Hafelekar-Laboratoriums (2300 m ü. d. M., Ionisationskammer, allseits 10 cm Blei) mit einigen Unterbrechungen bis auf das Jahr 1932 zurückreicht, wurde es auf diesen Effekt hin untersucht.

Die gestrichelte Kurve Fig. 1 ist aus THAMBYAHPILLAIS Fig. 3 gewonnen, wobei die Phasen der Tagesgänge der verschiedenen Beobachtungsstationen für jedes Jahr grob gemittelt wurden. Die ausgezogene Kurve gibt die Phase des Tagesganges (Vierteljahres-Mittel) der Hafelekar-Beobachtungen wieder. Die Stundenwerte sind wie bei THAMBYAHPILLAI und SARABHAI auf Barometer, nicht aber auf Temperatur korrigiert. Bemerkenswert ist, daß das Maximum in den Jahren 1931 bis 1934 in den Vormittagsstunden (7 bis 10 Uhr) liegt, eine Erscheinung, die sich in den Jahren 1952 bis 1954 wiederholt. Im Juli bis September 1954 liegt es sogar bei 2 Uhr nachts. Die Phasenverschiebungen sind im Jahr 1944 im Vergleich dazu relativ klein, so daß im Zeitraum von 1931 bis 1954 eine 22jährige Variation gegenüber einer 11jährigen überwiegt.

Die bei THAMBYAHPILLAI und SARABHAI gut erkennbare Phasenvorrückung und Verringerung der Amplitude im Jahr 1944 tritt auch im Hafelekar-Material deutlich hervor, wenn man statt der Vierteljahresmittel die Verteilung der Phasen und Amplituden der Einzeltage untersucht. Das Vorrücken der Phase im Jahr 1944 kommt dadurch zustande, daß die Häufigkeit der Wellen mit Vormittags- und Mittagsmaximum unverändert bleibt, daß jedoch die Zahl der im Jahr 1943 sehr häufigen Nachmittagsmaxima stark abnimmt.

Da ein mittlerer Tagesgang mit einem Maximum um 2 Uhr nachts ganz ungewöhnlich ist, wurde dieser durch Analyse der Einzeltage näher untersucht. Nach Fig. 2 kehrt dieser Tagesgang im September 1954, abgesehen von einigen Tagen, regelmäßig wieder, während noch im Dezember 1953 das Mittagsmaximum vorherrscht.

Physikalisches Institut der Universität, Innsbruck.

R. STEINMAURER und H. GHERI.

Eingegangen am 5. März 1955.

[1]) THAMBYAHPILLAI, T., u. H. ELLIOT: Nature [London] 171, 918 (1953).

[2]) SARABHAI, V., u. R. P. KANE: Physic. Rev. 90, 204 (1953).

Über den Kathoden- und Anodenfall eines Kohlelichtbogens hoher Stromstärke.

An dem in unserem Laboratorium viel untersuchten Kohlelichtbogen hoher Stromstärke haben wir mit einer schon früher verwendeten[1]) und inzwischen von dem einen von uns verbesserten[2]) Potentialsondenmethode die Potentialverteilung längs der Bogenachse abgetastet und dabei Elektrodenfälle gefunden, deren Beträge weit unter den für Kohlebögen bisher bekannten liegen. Dazu wurde eine Wolframsonde von 0,2 bis 0,3 mm Durchmesser in bekannten Abständen von der Kathode durch die 40 mm lange Bogensäule geschwenkt und das von ihr gegen die Kathode aufgenommene Potential oszillographisch registriert. Der Potentialabfall längs der Kathode (bzw. bei Brennspannungsmessungen längs beider Elektroden) wurde jeweils gemessen und in Rechnung gestellt. Die Genauigkeit der Relativmessungen mit dieser Sondenmethode geht aus der Streuung der Meßpunkte von Fig. 1 hervor. Weniger genau dagegen sind aus unseren Messungen die Absolutwerte des Plasmapotentials zu bestimmen. Einerseits nämlich lädt sich die Sonde stets negativ gegen das sie umgebende Plasma auf, und der Betrag dieser Potentialdifferenz zwischen Sonde und Plasma ist nach anderen Messungen[3]) bisher nicht genauer als zu 2 ± 1 V bestimmbar. Andererseits hängt die Bestimmung der Elektrodenfälle von dem mit Sonden nicht mehr erfaßbaren Potentialverlauf dicht vor den Elektroden ab, der deshalb aus dem Verlauf in der Säule extrapoliert werden muß. Absolutangaben über Plasmapotentiale lassen sich daher bis jetzt nur auf ± 2 V genau machen. Trotzdem scheinen uns die folgenden Aussagen über die Elektrodenfälle des Kohlebogens hoher Stromstärke erlaubt:

1. Die Potentialdifferenz zwischen der Kathodenoberfläche und einer Sonde in Achsenpunkten der Kathoden-

entfernung 1, 2 und 3 mm zeigt den in Fig. 1 dargestellten Verlauf mit der Stromstärke. Dabei ist von Interesse, zu erwähnen, daß der steile Teil des Abfalles des Sondenpotentials im Kathodengebiet in einem Stromstärkebereich erfolgt, in dem die nicht-kontrahierte Niederstrombogensäule sich zur kontrahierten Hochstrombogensäule umbildet. Ferner sei hervorgehoben, daß das gegen die Kathode gemessene Potential z. B. eines 3 mm von dieser entfernten Achsenpunktes im Gegensatz zum Kathodenfall selbst mit der Stromstärke vom Potentialminimum aus um rund 1 V zunimmt.

2. Für den Kathodenfall selbst folgt aus Fig. 1 unter Berücksichtigung der erwähnten Korrekturen für Stromstärken über 150 Amp. der sehr geringe Wert von 3 ± 2 V. Bei von 150 auf 50 Amp. abnehmender Stromstärke steigt der Kathodenfall auf 7 ± 2 V an.

3. Aus der Brennspannung des 200 Amp.-Kohlebogens und dem mit Potentialsonden gemessenen Spannungsabfall

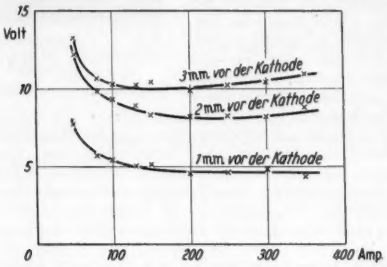


Fig. 1. Potentialdifferenz Sonde—Kathode im Kathodengebiet des 40 mm-Hochstromkohlebogens in Abhängigkeit vom Bogenstrom.

zwischen der Kathode und einem anodennahen Plasmapunkt folgt für den Anodenfall dieses Bogens ein Wert von nur 1 ± 3 V, wobei auch ein leicht negativer Wert nicht unmöglich ist.

Erlangen, Forschungslaboratorium der Siemens-Schuckertwerke AG.

G. Müller und W. Finkelnburg.

Eingegangen am 26. März 1955.

[1]) Finkelnburg, W., u. S. M. Segal: Physic. Rev. **80**, 258 (1950); **83**, 582 (1951).
[2]) Müller, G.: Noch unveröffentlicht.
[3]) Busz, G., u. W. Finkelnburg: Z. Physik (im Druck).

Über eine Anomalie im Schwingungsspektrum des Ortho-Toluolsulfochlorids.

Mannigfache Erfahrung hat für das Ultrarotspektrum disubstituierter Benzolderivate zu der bekannten Regel geführt, daß jede der drei möglichen Modifikationen im Bereich der sog. γ-Schwingungen ein ihr und nur ihr eigentümliches Absorptionsbild aufweist: ortho-disubstituierte Körper haben eine Bande im Bereich 735 bis 770 K, meta-disubstituierte im Bereich 680 bis 725 K und 750 bis 810 K, para-disubstituierte im Bereich 800 bis 860 K. Jeweils im Bereich der anderen Modifikationen ist eine gegebene absorptionsfrei, soweit nicht eine solche Absorption allen drei Modifikationen zugehört[1]).

Wir glauben, im Ortho-Toluolsulfochlorid eine Ausnahme von dieser in der qualitativen und quantitativen Analyse häufig benutzten Regel gefunden zu haben. Das Absorptionsspektrum dieses Stoffes zeigt neben der γ-Schwingung der Ortho-Substitution bei 760 K eine Bande im Para-Gebiet bei 809 K, die etwa $^3/_{10}$ der Intensität der Ortho-Bande hat (Fig. 1). Auch im Raman-Spektrum erscheint an dieser Stelle überraschend eine starke, scharfe Linie (Fig. 2a).

Die naheliegende Vermutung, daß das untersuchte Produkt mit einem gewissen Anteil Para-Toluolsulfochlorid verunreinigt sei, konnte an Hand des Ultrarotspektrums dieser Substanz ausgeschlossen werden (Fig. 1): die Para-Bande liegt ein wenig gegen höhere Frequenzen verschoben bei etwa 811 K sowohl im Festkörper (KBr-Preßling) wie in Cyclohexan- und Toluollösung wie auch in Lösung in Ortho-Toluolsulfochlorid selbst. Im übrigen müßte der Para-Anteil, um die Stärke der Bande erklären zu können, etwa 25 bis 30% betragen, ein Wert, der nach Herstellung und Reinigung des Produkts völlig undiskutabel war. Auch im Raman-Spektrum war es von vornherein unwahrscheinlich, daß die Linie bei 809 K der Para-Verbindung zugesprochen werden müsse, da sie einfach ist — sonst treten in den meisten Fällen zwei Linien auf — und außerdem sehr scharf —, während Para-Banden sonst fast immer leicht verwaschen sind. Auch hier brachte die Aufnahme des Raman-Spektrums der Para-Verbindung den einwandfreien Beweis, daß es sich nicht um eine Verunreinigung mit p-Toluolsulfochlorid handelt (Fig. 2b). Dieses zeigt in dieser Gegend zwei Linien bei etwa 795 und 814 K, die beide schwächer sind als die 809 K-Linie in der Ortho-Verbindung.

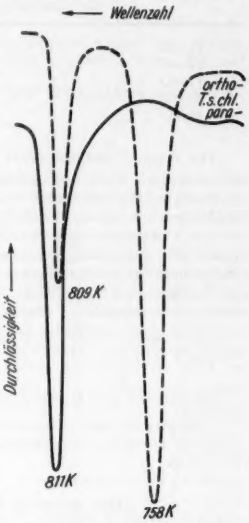


Fig. 1. UR-Spektrum des ortho- und para-Toluolsulfochlorids im Bereich der CH-Wagging-Schwingungen.

Ortho- und Para-Toluolsulfochlorid wurden durch Umsetzung von Toluol mit Chlorsulfonsäure bei 0° C hergestellt, der Para-Anteil weitgehend ausgefroren und die verbleibende flüssige Mischung (ortho:para ungefähr 70:30) bei einem Druck von 2 Torr sorgfältig dreimal fraktioniert destilliert. Um einen Anhalt über die absolute Reinheit des verwendeten Ortho-Toluolsulfochlorids zu gewinnen, wurde es einer subtilen Schmelzpunktsanalyse unterworfen[2]). Das Ergebnis war ein Gehalt von 96,8 Mol-%; nebenbei wurde der Schmelzpunkt der reinen Substanz zu $11{,}72 \pm 0{,}04°$ C bestimmt, während in der Literatur 10,17° C angegeben wird[3]). Zwecks weiterer Reinigung wurde das Produkt fraktioniert geschmolzen, wodurch es gelang, in der besten Fraktion die Reinheit auf 99,1 Mol-% hinaufzutreiben. Die fragliche Bande wurde in allen Fraktionen praktisch unverändert gefunden. Sie wurde ebenso in einem von der Fa. Schuchardt, München, als „reinst"

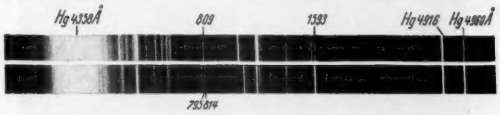


Fig. 2. Raman-Spektrum von ortho- (oben) und para-Toluolsulfochlorid (unten).

bezogenen Produkt, das im übrigen noch einen kleinen Para-Anteil enthielt, beobachtet. Ebenso zeigen die Spektren von Ortho-Toluolsulfosäure und Ortho-Toluolsulfamid eine Bande in dieser Gegend, die in den entsprechenden Para-Verbindungen fehlt (die Meta-Verbindungen standen uns leider nicht zur Verfügung). Wir müssen demnach die Bande bei 809 K als den Ortho-Toluolsulfoverbindungen eigentümlich ansehen. Ihre Herkunft ist unklar.

Ludwigshafen (Rhein), Badische Anilin- und Sodafabrik AG.
R. Aurnhammer, W. Brügel, H. Kienitz,
R. Koenig und G. Matz.

Eingegangen am 19. März 1955.

[1]) Siehe z. B. Brügel, W.: Einführung in die Ultrarotspektroskopie. Darmstadt: D. Steinkopff 1954.
[2]) Zum Verfahren siehe Kienitz, H.: Bestimmung der Schmelz- und Gefriertemperatur, der Siede- und Kondensationstemperatur. In Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4. Aufl., Bd. II, Analytische Methoden. Stuttgart: G. Thieme 1953.
[3]) Harding, L.: J. Chem. Soc. [London] **119**, 261 (1921).

Atomabstände und Bindungswinkel im Rutil.

Aus sorgfältig photometrierten $hk0$-Intensitäten von Rutil (Äquator-Weissenberg-Aufnahmen mit multiplen Belichtungszeiten, Mo-K_α-Strahlung, Reflexe bis zu $\sin\vartheta/\lambda = 1{,}32$ Å^{-1} erfaßt) ergibt sich nach Fourier-Synthesen und einer $(F_o - F_c)$-Synthese der Sauerstoff-Parameter zu $u = 0{,}306 \pm 0{,}001$. Unter Annahme dieses Wertes wird der R-Faktor $[R = (\sum||F_o|-|F_c||)/\sum|F_o|]$ gleich 0,066. Werden auch die nicht beobachteten Reflexe berücksichtigt[1]), so wird $R = 0{,}076$.

Damit ergeben sich mit den Gitterkonstanten $a = 4{,}593 \pm 0{,}002$ Å und $c = 2{,}959 \pm 0{,}001$ Å[2]), die im Rahmen der Meßgenauigkeit bestätigt werden konnten, folgende Atomabstände in den TiO_6-Oktaedern:

Tabelle 1.

	Anzahl der Abstände	Atomabstand in Å
Ti—O	4	$1{,}944 \pm 0{,}004$
Ti—O	2	$1{,}988 \pm 0{,}006$
O—O	8	$2{,}780 \pm 0{,}002$
O—O	2	$2{,}520 \pm 0{,}012$
O—O	2	$2{,}959 \pm 0{,}001$ $(= c)$

Die Bindungswinkel O—Ti—O im Oktaeder sind achtmal 90°, zweimal 80,8° und zweimal 99,2°. Das Ergebnis zeigt eindeutig, daß im Rutil vier koplanare Titan-Sauerstoff-Bindungen um etwa 2% kürzer sind als die beiden anderen.

Die Untersuchungen, für die dankenswerterweise von der Deutschen Forschungsgemeinschaft zur Verfügung gestellte Geräte benutzt werden durften, werden an weiteren Vertretern der Rutilgruppe fortgeführt. Eine ausführliche Veröffentlichung wird an anderer Stelle erfolgen.

Mineralogisch-Kristallographisches Institut der Universität, Göttingen (Direktor: Prof. Dr. J. ZEMANN).

WERNER BAUR.

Eingegangen am 14. April 1955.

[1]) HAMILTON, W. C.: Acta Crystallogr. **8**, 185 (1955).
[2]) LEGRAND, C., u. J. DELVILLE: C. R. Acad. Sci. Paris **236**, 944 (1953).

Zum Ablauf des Kristallwachstums.

Um genauer zu erfassen, wie das Wachstum von Kristallen mit der Zeit abläuft, schien es schon lange erwünscht, den stoßweisen Stromdurchgang zu beobachten, der mit der nach der Molekulartheorie des Wachstums zu erwartenden stoßweisen Materialanlagerung am wachsenden Einkristall verbunden sein muß. Nach der Molekulartheorie gibt es am Kristall ein echtes Gleichgewicht im alten, der klassischen Thermodynamik nahekommenden Sinn, bei dem die beteiligten „Phasen" molekulare Bausteine in gleichwertigen Schritten miteinander austauschen — sich also, einzeln gesehen, durch Lagen „indifferenten Gleichgewichts" bewegen — nur im Bereich des „wiederholbaren Schrittes", d.h. inmitten des stetigen Aufbaus von Ketten und Flächen. Die Lagen des Beginns oder Abschlusses weichen davon ab, — bedeuten „labiles" bzw. „stabiles" Gleichgewicht. Die Neigung der Kristallgitter, nach außen glatte Kanten oder Ebenen zu entwickeln, zeigt an, daß die stabilen Lagen des Abschlusses sich in der tatsächlichen Entwicklung beherrschend geltend machen. Der tatsächliche Austausch zwischen den Phasen wird sich sprunghaft zwischen diesen Zuständen bewegen, größere als molekulare Mengen werden zusammenhängend aufgenommen und abgegeben. Die für den Begriff des Gleichgewichts mit einer freimolekularen Phase kennzeichnenden Beobachtungsgrößen, wie Dampfdruck, elektrochemisches Potential, haben am Kristall, soweit sie anwendbar bleiben, als Mittelwerte über solch gröbere Prozesse zu gelten, die an ausgedehnteren Körpern praktisch brauchbar sein können. Um die tatsächliche Feinstruktur der Vorgänge kennen zu lernen, wird man zu möglichst kleinen Kristallkörpern herabsteigen müssen, um der Überlagerung mehrerer gleichzeitiger Vorgänge auszuweichen.

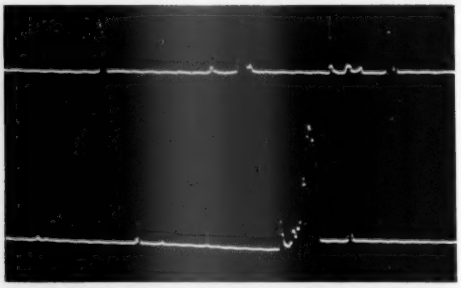


Fig. 1. Zerfallen des Stroms bei der kathodischen Abscheidung eines kristallinen Silberfadens mit einigen 10^{-9} Amp. Dauer des Einzelstoßes einige 0,01 sec.

An Silberfäden von wenigen μ Durchmesser, die man kathodisch wachsen läßt, löst sich der Stromfluß, wenn man auf die Größenordnung von 10^{-9} Amp. heruntergeht, in Einzelstöße auf, die oft mit scharfem Einsatz des Maximalwertes beginnen (Fig. 1). Auch an den dünnsten Fäden (um 1 μ) zeigt sich meist noch eine hieran anschließende weitere Feinstruktur, eine Gruppe eng einander folgender, meist kleinerer Stöße.

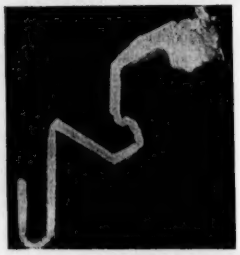


Fig. 2. Durchgreifen der kristallinen Orientierung in einem mit $5 \cdot 10^{-9}$ Amp. gewachsenen Silberfaden.

Über alle diese Beobachtungseinzelheiten und ihre Bedeutung sowie über die Versuchstechnik sei später berichtet, doch soll zum letzteren angeführt werden, daß wir uns einiger praktischer Erfahrungen bedienen konnten, die uns die Herren L. GRAF und MORGENSTERN aus der Handhabung von Silberfäden bei mikroskopischer Beobachtung von „Lamellen"-wachstum freundlicherweise bereits mitteilten. Gegenüber jenen Beobachtungen über Lamellenausbreitung, die in der Zeitschrift für Naturforschung im Erscheinen begriffen sind, erschien uns besonders die Entschiedenheit bemerkenswert, mit der so dünne Fäden über Stufen und Knicke hinweg die einheitliche kristallographische Orientierung festhalten können (Fig. 2). Das verdeutlicht einerseits den molekularen Vorgang, andrerseits beleuchtet dieser reine Fall isolierter Kristallfäden das praktische Heranwachsen von Ästen im erstarrenden einheitlichen Material, die Dendritenbildung, und die Verzweigungs-(„lineage"-)Strukturen, die zum Auftreten von Kleinwinkel-Korngrenzen beitragen.

Tübingen, Physikalisches Institut der Universität.

W. KOSSEL und K. WALZ.

Eingegangen am 26. März 1955.

Über die Existenz einer magnetisch faßbaren Zwischenphase bei der Ausscheidung aus übersättigten Kupfer-Chrom-Mischkristallen.

Mittels der Felddifferenzmethode[1]) wurde die magnetische Suszeptibilität von Kupfer-Chrom-Mischkristallen und heterogenen Legierungen an im Wasserstoffstrom getemperten und von definierten Temperaturen intensiv abgeschreckten Proben für Konzentrationen bis zu 1,0 Gew.-% Chrom bestimmt. Die magnetische Suszeptibilität wächst innerhalb des homogenen Mischkristallbereichs als Ausdruck einer geringen Wechselwirkung der Cr-Atome untereinander linear mit der Konzentration an, während sie dann im heterogenen Bereich wegen des geringen Beitrages, den das ausgeschiedene elementare Chrom zur Suszeptibilität beisteuert, von der Konzentration nahezu unabhängig ist (Fig. 1). Aus den Knickpunkten dieser Abschreckisothermen läßt sich die Phasengrenzkurve des Mischkristallbereichs im Zustandsdiagramm Cu-Cr ermitteln. Die so erhaltene Phasengrenzkurve stimmt mit den nach anderen Methoden erhaltenen Ergebnissen sehr gut überein[2]).

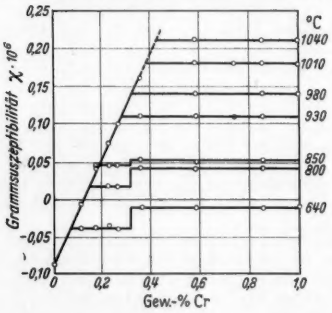


Fig. 1. Abschreckisothermen der Grammsuszeptibilität χ von Cu-Cr-Legierungen.

Überraschenderweise ergab sich, daß bei niedrigeren Temperaturen die Abschreckisothermen im heterogenen Bereich bei einer Konzentration von etwa 0,3 Gew.-% Chrom einen Sprung aufweisen. Möglicherweise scheidet sich das Chrom bei kleinen Übersättigungen und bei den gewählten Abschreckbedingungen in einer noch schwächer magnetischen (antiferromagnetischen) Zwischenphase aus. Über ihre Natur und die Kinetik ihrer Bildung wie ihres Übergangs in das stabile krz. Chrom kann noch nichts Näheres gesagt werden.

Hier könnte aber ein Analogon zu den Ausscheidungsvorgängen bei übersättigten Cu-Fe-Mischkristallen vorliegen, wo sich das Eisen bei niedrigen Konzentrationen in einer antiferromagnetischen Zwischenphase mit kfz. Gitter ausscheidet[3]), die entweder nach plastischer Verformung oder, wie wir zeigen konnten, bei Tiefkühlung (flüssiger Stickstoff) quasimartensitisch in die stabile ferromagnetische krz. Phase umklappt[4]).

Auch aus den Mischkristallen Cu-Fe pflegt sich bei höheren Konzentrationen an Fe (> 2 Gew.-%) bei endlichen Temperzeiten gleich die stabile ferromagnetische krz. Phase auszuscheiden.

Die Untersuchungen werden fortgesetzt.

Tübingen, Physikalisch-Chemisches Institut der Universität.

ADOLF KNAPPWOST und HANS ZEIGER.

Eingegangen am 21. März 1955.

[1]) KNAPPWOST, A.: Z. physik. Chem. Abt. A **188**, 246 (1941).
[2]) ALEXANDER, W. O.: J. Inst. Metals **44**, 93 (1939). — HIBBARD, ROSI, CLARK u. O'HERRON: Metals Technol. **1948**. Techn. Public. No. 2317.
[3]) KNAPPWOST, A., u. G. E. BOCKSTIEGEL: Z. Elektrochem. Ber. Bunsenges. physik. Chem. **57**, 700 (1953).
[4]) KNAPPWOST, A.: Z. Elektrochem., Ber. Bunsenges. physik. Chem. **58**, 65 (1954). — Z. Metallkunde **45**, 137 (1954).

Synthese von Poly-N-saccharide und Poly-O-saccharide.

Die Synthese von Poly-saccharide auf rein chemischem Wege ist noch eine ungelöste Aufgabe. Um makromolekulare Stoffe zu synthetisieren, die viele Zuckerreste enthalten und deshalb eine gewisse Ähnlichkeit mit Poly-saccharide haben, sind wir folgendermaßen vorgegangen:

Poly-vinylamin wird mit Tetracetyl-β-D-glucose-1-isothiocyanat zum Poly-[tetracetyl-β-D-glucosyl-thiocarbamido]-vinyl-amin (I) umgesetzt. Die Glucosereste sind mit der Kohlenstoffkette des Poly-vinylamins über Thioharnstoffreste N-glykosidisch verknüpft. Durch Verseifen von I erhält man Poly-[β-D-glucosyl-thiocarbamido]-vinylamin (II) $[\alpha]_D^{20} = -16{,}5°$ (W.). I ist in Wasser unlöslich, II ist darin löslich. Ähnlich setzt sich Poly-vinylamin mit β-D-Glucosyl-iso-thioharnstoff-S-äthyläther[1]) zu Poly-[β-D-glucosyl-guanyl]-vinylamin um $[\alpha]_D = -30{,}8°$ (W.). Dies hat basische Eigenschaften und wird als Hydrobromid (III) isoliert. III ist in Wasser löslich[2]). Die Glucosereste sind mit der Kohlenstoffkette des Polyvinylamins N-glykosidisch über Guanidoreste verknüpft. Nach der hydrolytischen Abspaltung der Zuckerreste wird FEHLINGsche Lösung reduziert, und die SAKAGUCHI-Reaktion auf Guanidinreste ist dann stark positiv. Setzt man freie Glucose mit Poly-vinylamin oder seinem Hydrochlorid unter milden Bedingungen in Alkohol, Alkohol-Wasser oder Dimethyl-formamid um, so erhält man ein Poly-N-saccharid (IV), das je nach den Reaktionsbedingungen als äußerst voluminöse, gallertartige Masse, die beim Trocknen pulverig wird oder als körniges Pulver anfällt. Beide Formen sind nur physikalisch verschieden. IV ist in allen bisher untersuchten Lösungsmitteln unlöslich oder fast unlöslich, auch in konzentrierter Mineralsäure oder Lauge. Nach längerem Kochen mit verdünnter Mineralsäure werden die Glucosereste allmählich abgespalten. Eine genaue Strukturformel von IV kann noch nicht gegeben werden. Die extreme Unlöslichkeit läßt auch Vernetzungen als möglich erscheinen. Bei der Acetylierung ist es bisher nur gelungen, einen Teil der Hydroxylgruppen zu verestern, wahrscheinlich infolge der äußerst geringen Löslichkeit von IV.

Analog dem Poly-vinylamin kann Poly-vinylalkohol mit Acetobrom-D-glucose in ein Poly-O-glucosid übergeführt werden.

Die beschriebenen Saccharide haben mit den natürlichen gemeinsam, daß sie als makromolekulare Verbindungen viele Zuckerreste in glykosidischer Bindung enthalten. Sie unterscheiden sich von ihnen grundsätzlich dadurch, daß sie quasi ein Rückgrat aus einer langen Kette von Kohlenstoffatomen haben. Im chemischen und physikalischen Verhalten besteht jedoch große Ähnlichkeit zwischen den beiden Typen.

Eine ausführliche Veröffentlichung erscheint später an anderer Stelle.

Münster i. Westf., Organisch-Chemisches Institut der Universität.

FRITZ MICHEEL und WOLFGANG HIMMELMANN.

Eingegangen am 1. April 1955.

[1]) Vgl. MICHEEL, F., u. W. BERLENBACH: Chem. Ber. **85**, 189 (1952). — MICHEEL, F., u. B. HEROLD: Z. physiol. Chem. **293**, 187 (1953).
[2]) Es können auch in Wasser und Säure sehr schwer lösliche Präparate erhalten werden.

Ozonabbau von Curare-Alkaloiden *).

In einer früheren Arbeit[1]) haben wir berichtet, daß bei der Einwirkung von Ozon auf den Calebassen-Rotstoff C-Toxiferin II in wäßriger Essigsäure mit guter Ausbeute Acetaldehyd gebildet wird, den wir als 2,4-Dinitrophenylhydrazon analysierten und infrarotspektroskopisch identifizierten. Es wurde nun diese Spaltungsreaktion auf weitere Curare-Inhaltsstoffe angewandt. Dabei erhielten wir bei einer etwas langsameren Ozonaufnahme Acetaldehyd auch aus C-Fluorocurin und dem damit verwandten[2]) C-Mavacurin[3]). Aus dem Ozonisierungsansatz des C-Curarins I ließ sich ebenfalls Acetaldehyd abblasen und in der geschilderten Weise identifizieren, doch erforderte auch hier die Spaltung eine längere Ozoneinwirkung. Man ozonisierte 40 mg C-Curarin I mit 3%igem Ozon bei 0°, und zwar mit der dreifachen Gasmenge, die bis zur Bläuung einer nachgeschalteten Kaliumjodid-Stärkelösung erforderlich war.

Das gemeinsame Auftreten von Acetaldehyd bei der Ozonspaltung, das die Aethylidenseitenkette $>C=CH-CH_3$ in den genannten Alkaloiden beweist, deutet vielleicht auf eine nähere gegenseitige Verwandtschaft hin, als man bisher angenommen hat. Für C-Toxiferin II und C-Curarin I fanden wir auch bei der C-Methylbestimmung — wie für die Aethylidengruppe zu erwarten — jeweils eine C-Methylgruppe.

Es sei weiterhin erwähnt, daß wir im C-Toxiferin II neuerdings 2 (N)-Methylgruppen festgestellt haben:

6,396 mg Sbst. (MG = 380,9) gaben 7,366 mg AgJ.
Gef. (N)—CH_3 = 7,37%;
ber. für 1 NCH_3 = 3,95%, für 2 = 7,89%.

Daher muß die kürzlich[1]) in Erwägung gezogene Strukturformel durch eine andere, ebenfalls weitgehend anellierte ersetzt werden, die wir nun doch wie die des C-Curarins I[4]) in eine nähere Beziehung zum Strychnin bringen wollen.

Frankfurt a. M., Institut für Organische Chemie der Universität.

THEODOR WIELAND und HELMUT FRITZ.

Eingegangen am 23. März 1955.

*) IX. Mitteilung der Untersuchungen über die Alkaloide aus Calebassen-Curare.

[1]) WIELAND, TH., H. FRITZ, K. HASSPACHER u. A. BAUER: Liebigs Ann. Chem. **588**, 1 (1954).
[2]) BICKEL, H., E. GIESBRECHT, J. KEBRLE, H. SCHMID u. P. KARRER: Helv. chim. Acta **37**, 553 (1954).
[3]) WIELAND, TH., u. H. MERZ: Chem. Ber. **85**, 731 (1952).
[4]) SCHMID, H., A. EBNÖTHER u. P. KARRER: Helv. chim. Acta **33**, 1486 (1950).

Einfluß von Diamox auf die histochemisch nachweisbare Carboanhydrase.

1940 berichteten MANN und KEILIN[1]) über die Hemmung der Carboanhydrase durch Sulfonamide in vitro. Diese Beobachtungen konnten von anderen Autoren[2]) an Enzymlösungen aus Erythrozyten, Niere, Magenschleimhaut und Pankreas bestätigt werden. Die Inhibitorwirkung der Sulfonamide auf die Carboanhydrase ist abhängig vom Reinheitsgrad der Fermentlösung, von der Konzentration des Enzyms und von der Temperatur. Sie nimmt bei ungereinigten Fermentlösungen erheblich ab, außerdem sinkt die Wirksamkeit mit steigender Fermentkonzentration und mit Erhöhung der Temperatur[3]). Die verschiedenen Sulfonamidverbindungen erwiesen sich als unterschiedlich wirksam. Die für eine Hemmung der Carboanhydrase benötigten Konzentrationen schwanken zwischen $5 \cdot 10^{-4}$ und $2 \cdot 10^{-6}$ Mol[4]). Ein von LEDERLE unter dem Namen DIAMOX (2-Acetylamino-1,3,4-Thiadiazol-5-

Sulfonamid) herausgegebenes Präparat ist nach MILLER, DESSERT und ROBLIN[5]) im in vitro-Versuch mit hochgereinigten Fermentlösungen bei 0° C ungefähr 400mal wirksamer als Sulfanilamid.

Im Gegensatz zu den in vitro-Versuchen erwies sich die Wirksamkeit der Sulfonamide, auch die des Diamox, in vivo als wesentlich geringer[6]). Bei Kaninchen fand sich nach Verabreichung von Sulfanilamid bis zu 250 mg/kg Körpergewicht nur eine geringe Hemmung der Carboanhydrase. In den letzten Jahren wurde wiederholt über die klinische Anwendung von Diamox zur Auslösung einer Diurese berichtet[7]). Man nimmt an, daß diese auf einer Hemmung der Carboanhydrase in der Niere beruht. Es schien daher von Interesse, die Wirkung von Diamox auf die histochemisch nachweisbare Carboanhydrase zu untersuchen.

Die Untersuchung erfolgte an Serienschnitten von Rattennieren mit einer Modifikation der von KURATA angegebenen Technik[8]). Das Diamox wurde der Bebrütungslösung zugesetzt, die Konzentration betrug 20, 40, 100, 200 und 500 mg-%. Bebrütungszeit 1 Std. Anderen Ratten wurde per os durch eine Magensonde 5 g/kg Körpergewicht Diamox zugeführt.

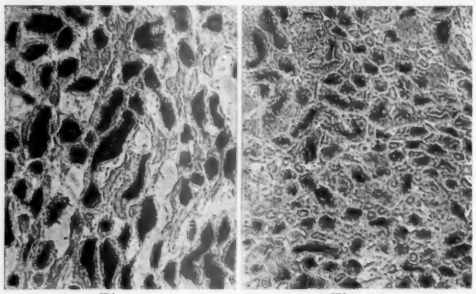


Fig. 1. Fig. 2.

Fig. 1 und 2. Rattenniere, Darstellung der Carboanhydrase, Vergr. 75fach. Fig. 1. Kontrolle. Fig. 2. In der Bebrütungslösung 500 mg-% Diamox.

Die Tiere wurden nach verschiedenen Zeiten getötet und die Carboanhydrase nach der oben angegebenen Technik untersucht[8]). Um ein Auswaschen des Diamox aus den Schnitten zu verhindern, wurde sämtlichen Lösungen 100 bzw. 200 mg-% Diamox zugesetzt.

Ergebnisse: Bei Zusatz von 500 mg-% Diamox (gesättigte Lösung) zur Bebrütungslösung ist die histochemisch nachweisbare Carboanhydrase vermindert, bei einigen Tieren ist keine Reaktion mehr vorhanden. Bei 200 mg-% finden sich in einigen Versuchsreihen keine sicheren Unterschiede gegenüber Kontrollen, andere Serien zeigen eine Abnahme der Fermentaktivität. 20 bis 100 mg-% Diamox beeinflussen die Reaktion nicht. Bei den Fütterungsversuchen ließ sich in keinem Fall eine Verminderung der Carboanhydraseaktivität histochemisch nachweisen.

Eine deutliche Hemmung der Carboanhydrase tritt bei den in vitro-Versuchen erst bei Konzentrationen des Diamox auf, die wesentlich über den Dosen liegen, die bei Untersuchungen mit Fermentlösungen benötigt werden. Bei in vivo-Versuchen wird nach peroraler Verabreichung sehr hoher Dosen Diamox (500fache therapeutische Dosis) eine histochemisch nachweisbare Hemmung nicht erreicht.

Pathologisches Institut der Universität, Köln.

H. PUCHTLER und K. RANNIGER.

Eingegangen am 24. März 1955.

[1]) MANN, T., u. D. KEILIN: Nature [London] **146**, 164 (1940).
[2]) DAVENPORT, H. W., u. A. E. WILHELMIJ: Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med. **48**, 53 (1941). — GOOR, H. VAN: Enzymologia [Den Haag] **11**, 174 (1943/45).
[3]) GOOR, H. VAN: Enzymologia [Den Haag] **13**, 73 (1948/49).
[4]) KREBS, H. A.: Biochemic. J. **43**, 525 (1948).
[5]) MILLER, W. H., A. M. DESSERT u. R. O. ROBLIN: J. Amer. Chem. Soc. **72**, 4893 (1950).
[6]) Zit. nach H. VAN GOOR[2]). — MAREN, T. H., B. C. WADSWORTH, E. K. YALE u. L. G. ALONSO: Bull. Johns Hopkins Hosp. **95**, 277 (1954).
[7]) GASCH, J., u. F. KRÜCK: Klin. Wschr. **1953**, 285. — NADELL, J.: J. Clin. Invest. **32**, 622 (1953). — FRIEDBERG, C. K., R. TAYMOR, J. D. MINOR u. M. HALPERN: New England J. Med. **248**, 883 (1953). — HOFFMEISTER, W., u. F. KRÜCK: Klin. Wschr. **1954**, 106. — LEAF, A., W. B. SCHWARTZ u. A. RELMAN: New England J. Med. **250**, 759 (1954). — HAGEN, H., u. H. A. HEINSEN: Dtsch. med. Wschr. **1955**, 292.
[8]) GOEBEL, A., u. H. PUCHTLER: Naturwiss. **40**, 531 (1954).

Die Anwendung der Ultrafiltration zur Fraktionierung von Pflanzenpreßsäften und -extrakten.

Die papierchromatographische Untersuchung von Pflanzenpreßsäften oder angereicherten Extrakten wird erfahrungsgemäß in den meisten Fällen durch hochmolekulare Stoffe gestört, die eine Trennung der einzelnen Komponenten (Aminosäuren, Zucker und Indolderivate) auf dem Papier verhindern, vor allem, wenn man gezwungen ist, größere Mengen aufzutragen. Wir waren bestrebt, eine Reinigung von diesen Stoffen auf schonendem und schnellem Wege vorzunehmen, um unerwünschte Veränderungen im Extrakt nach Möglichkeit zu vermeiden. Als geeignet erwies sich eine Filtration durch feinporige Membranen. Alkoholische Extraktlösungen lassen sich auf diese Weise vom Chlorophyll befreien, wenn der Alkoholgehalt 50% nicht übersteigt. Neben einer schonenden Extraktreinigung bietet die Ultrafiltration auch die Möglichkeit, Eiweiße anzureichern[1]).

Um die Filtrationszeit möglichst kurz zu halten, wenden wir Drucke von 30 bis 50 Atm. zum Durchpressen an. Wir benötigen für 10 cm³ Preßsaft bei 50 Atm. Druck und 10 cm² nutzbarer Filterfläche, je nach Viskosität des Materials und Art des Filters bis zu 12 Std. Durch Verwendung von Stickstoff zur Filtration der Lösungen werden Oxydationen vermieden. Fermentwirkungen lassen sich durch Zusatz geeigneter Gifte ausschalten.

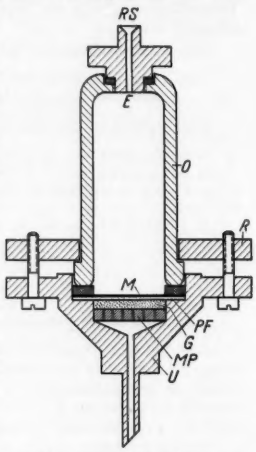


Fig. 1. Druck-Ultrafiltrationsgerät. (Erläuterungen im Text.)

Die klaren, farblos bis gelb gefärbten Filtrate von Preßsäften enthalten die im Zellsaft gelösten niedermolekularen Substanzen, die sich nun papierchromatographisch gut trennen und quantitativ bestimmen lassen. Ihre Adsorption an dem filmartigen Filterrückstand ist im Vergleich zur Adsorption an Eiweißniederschlägen durch Fällung sehr gering.

Bei der Anreicherung pflanzeneigener Wuchsstoffe (Indolderivate) aus Pflanzen, die diese nur in geringer Menge enthalten, hat sich die Methode gleichfalls bewährt. Alkoholische Extrakte werden im Vakuum zur Trockne eingedampft, mit wenig Wasser aufgenommen und durch Membranen filtriert. Die Indolderivate aus größeren Materialmengen können auf diese Weise gut chromatographisch getrennt werden. Gewisse pflanzliche Extrakte (z. B. Zuckerrübenblattextrakte) lassen sich mit Äther nicht fraktionieren, weil keine Trennung der organischen von der wäßrigen Phase eintritt. Nach der Ultrafiltration können jedoch diese Extrakte gut mit Äther ausgeschüttelt werden. Wir sind dadurch in der Lage, die aus etwa 300 g Rübenblättern mit Äther abtrennbaren Indolderivate auf einem Chromatogrammstreifen zu analysieren.

Für die Filtration verwenden wir eine stabile Metallkammer von etwa 40 cm³ Rauminhalt (Fig. 1), die aus einem zylindrischen Oberteil (*O*) und einem trichterförmigen Unterteil (*U*) besteht. Die beiden Teile werden durch 6 Schrauben über einen Ring (*R*) zusammengehalten. Die Einfüllöffnung (*E*) wird durch ein aufschraubbares Rückschlagventil (*RS*) mit Anschlußtülle für den Druckschlauch verschlossen. Als Auflage für das Membranfilter (*M*) dient eine dicke Metallplatte (*MP*) mit engen Bohrungen, der eine Glassinterplatte (*G*) und, zum Schutz der empfindlichen Membran, ein Papierfilter (*PF*) aufliegt. Für unsere Zwecke eignen sich die Ultrafein- und Ultracellafilter der Membranfiltergesellschaft Göttingen, mit den Durchlässigkeitsstufen „fein" bis „allerfeinst" (Porendurchmesser zwischen 20 und weniger als 5 mμ). Geringe Materialmengen können nach dem Homogenisieren direkt auf die Filtermembran aufgebracht, in der Druckkammer gleichzeitig ausgepreßt und filtriert werden. Als Druckquelle dient eine Stickstoffbombe, die über ein Druckminderventil an das Filtrationsgerät angeschlossen ist.

Botanisches Institut der Justus Liebig-Hochschule, Gießen.

GISELA SPARMANN und GEROLD SCHNEIDER.

Eingegangen am 1. April 1955.

[1]) ESSER, H., u. F. HEINZLER: Klin. Wschr. **1952**, 600.

Identifizieren der wachsartigen, in Tuberkelbazillen befindlichen Substanz.

An dem durch Verdampfung von Paraffinen, Wachsen oder Fettsäuren hergestellten Destillat kann man ein deutliches Elektronenbeugungsbild beobachten. Dies deutet darauf hin, daß man diese Verbindungen mit Hilfe von Elektronenbeugung bequem identifizieren kann. In der vorliegenden Arbeit wurde versucht, die wachsartigen, in Tuberkelbazillen befindlichen Substanzen mit Hilfe von Elektronenbeugung zu identifizieren.

Der Dampf, der beim Erhitzen (auf 100 bis 200° C) der menschlichen Tuberkelbazillen in einem Tiegel entstand, wurde auf einem mit Wasser benetzten Drahtgitter aufgefangen. Dieses Verfahren entspricht der trockenen Destillation der Tuberkelbazillen. Die Versuchsprobe ergab das Beugungsbild von Fig. 1. Aus ihm ergibt sich das Vorhandensein kristalliner Substanzen. Der Dampf von reinem Paraffin, auf dieselbe Weise hergestellt, lieferte das Beugungsbild von

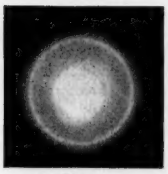


Fig. 1.

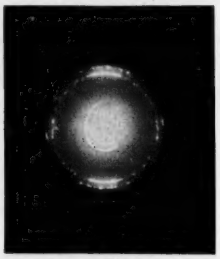


Fig. 2.

Fig. 1. Beugungsbild des bei der trockenen Destillation von Tuberkelbazillen entstandenen Destillats. (Das Bild zeigt das Vorhandensein kristalliner Substanzen.)

Fig. 2. Beugungsbild von destilliertem Paraffin.

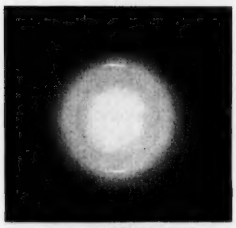


Fig. 3.

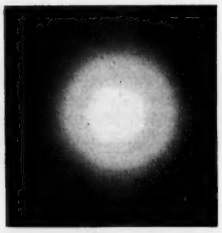


Fig. 4.

Fig. 3. Substanz von Fig. 2 nach stärkerer Bestrahlung. Die Paraffinkristalle schmelzen.

Fig. 4. Substanz von Fig. 1 nach stärkerer Bestrahlung mit Elektronen.

Fig. 2. Dieses ist für Paraffine, Fettsäuren und Wachse charakteristisch[1]). Mit ihm ist Fig. 1 zu vergleichen. Tabelle 1 belegt, daß die in der Fig. 2 gemessenen Netzebenenabstände mit denen in der Fig. 1 übereinstimmen.

Tabelle 1. *Vergleich der Netzebenenabstände.*

d_1	4,20	3,76	2,98	2,50	—	2,23	2,07 Å
d_2	4,22	3,77	2,99	2,50	2,36	2,24	2,07 Å
d	4,19	3,75	2,98	2,48	2,36	2,23	2,07 Å

d_1 Netzebenenabstände in der Aufnahme Fig. 1 (Tuberkelbazillen), d_2 nach Fig. 2 (Paraffin), d aus der Literatur [1]) bekannte Abstände für Paraffin.

Bestrahlte man die der Fig. 2 entsprechende Versuchsprobe stärker und länger (etwa 2 min) mit Elektronen, so änderte sich Fig. 2 zu Fig. 3. Dies bedeutet, daß infolge der durch die stärkere Elektronenbestrahlung bewirkten Erwärmung (etwa 50° C) die Paraffinkristalle schmelzen[2]). Ebenso wurde nach der stärkeren Elektronenbestrahlung das Präparat von Fig. 1 röntgenamorph (Fig. 4). Dies beweist, daß die der Fig. 1 entsprechende Substanz einen Schmelzpunkt von etwa 50° C besitzt.

Der bei der trockenen Destillation von Tuberkelbazillen entstehende Dampf ließ sich an der Luft leicht entzünden. Die Flamme war ähnlich der, die man beim Brennen von Paraffindampf beobachtet. Wir schließen daraus, daß es in den Tuberkelbazillen etwa Paraffine, Fettsäuren oder ihre Ester gibt. Das im vorliegenden Versuch beschriebene Verfahren kann man zum Identifizieren der in den verschiedenen Bazillen, Lebewesen und Naturprodukten befindlichen Paraffine, Fette, Fettsäuren usw. anwenden.

The Scientific Research Institute, Ltd., Hongo, Tokyo, Japan.

SHIGETO YAMAGUCHI.

Eingegangen am 18. März 1955.

[1]) ZORLL, U.: Naturwiss. 41, 572 (1954). — PINSKER, Z. G.: Electron Diffraction, S. 100. London: Butterworths Scientific Publications 1953.

[2]) YAMAGUCHI, S.: Z. Physik 134, 618 (1953).

Über die Beeinflussung der Wirkung cancerogener Kohlenwasserstoffe durch Janusgrün *).

Von S. BRAUN[1]) wurde vor kurzem berichtet, daß subkutane Injektion von Benzpyren bei Ratten und nachfolgende intraperitoneale Behandlung mit Janusgrün zur Bildung multipler Sarkome in verschiedenen Organen führt, während ausschließliche Injektion von Benzpyren nur lokale Sarkome am Ort der Applikation hervorruft. In eigenen Versuchen wurde geprüft, ob sich diese fördernde Wirkung des Janusgrüns auch auf die Cancerogenese an der Haut erstreckt.

Methodik: Weiße Mäuse, von denen ein großer Teil einem Inzuchtstamm (AGNES-BLUHM) angehörte, wurden in zweitägigem Abstand mit dem cancerogenen Kohlenwasserstoff 9,10-Dimethyl-1,2-Benzanthracen (DMBA) in Form einer 0,004%igen Azetonlösung 50mal (Gesamtdosis 100 γ) auf die Rückenhaut betropft. Die Tiere der Versuchsserien wurden vom Tage der Tropfung an zusätzlich mit Janusgrün (in physiologischer NaCl-Lösung) behandelt, und zwar teils durch subkutane Injektion unter das mit dem Cancerogen betropfte Hautfeld, teils durch intraperitoneale Injektion. Die Janusgrünapplikationen wurden wöchentlich 2mal durchgeführt, die Dosis betrug bei der subkutanen Behandlung 100 γ, bei der intraperitonealen 20 γ pro Injektion. Die Tiere der Kontrollserien erhielten in analoger Weise physiologische NaCl-Lösung injiziert.

Tabelle 1. *Ergebnis der Versuche nach 4 Monaten und (kursiv in Klammern) nach 7½ Monaten.*

50 × 0,004 % DMBA + Janusgrün	Tierzahl	Tumor-positiv %	Tumor-zahl *)	Quo-tient **)	Carci-nome
Intraperitoneal .	41 (*14*)	40 (*85*)	44 (*48*)	1,07 (*3,42*)	— (*4*)
Kontrollserie . .	37 (*10*)	20 (*40*)	10 (*9*)	0,27 (*0,90*)	— (*2*)
Subkutan . . .	43 (*16*)	40 (*75*)	35 (*40*)	0,81 (*2,50*)	2 (*11*)
Kontrollserie . .	29 (*16*)	17 (*50*)	5 (*23*)	0,17 (*1,44*)	— (*6*)

*) Warzen + Carcinome. **) Geschwulstzahl/Tierzahl.

Aus der Tabelle ist ersichtlich, daß in Übereinstimmung mit den Versuchen von S. BRAUN mit subkutan injiziertem Benzpyren bei Ratten auch bei Mäusen im Tropfungsversuch mit einem weiteren cancerogenen Kohlenwasserstoff (DMBA) durch eine gleichzeitige Janusgrünbehandlung sowohl eine Steigerung als auch Beschleunigung der Tumorbildung, die sich auch auf die Carcinome bezieht, zustande kommt.

Der Mechanismus des dargestellten Effektes kann im Sinne einer durch den Farbstoff bedingten zusätzlichen Alteration der Mitochondrien gedeutet werden, da beide Substanzen (sowohl Janusgrün als auch cancerogene Kohlenwasserstoffe) bevorzugt in den zytoplasmatischen Zellorganellen, speziell den Mitochondrien, gespeichert werden[2]). Es liegt die Annahme nahe, daß diese zusätzliche Schädigung der Mitochondrien durch das Janusgrün zu einer Verstärkerwirkung des Cancerogens auf diese Zellorganelle führt. Man kann daher den geschilderten Effekt als eine weitere Stütze der plasmatischen Mutationstheorie, speziell der Mitochondrienhypothese der Geschwulstbildung betrachten[2]). Bezüglich der Art und Weise einer eventuellen Mitochondrienschädigung sei folgendes vermerkt. In gemeinsam mit E. J. SCHNEIDER durchgeführten Stoffwechselversuchen an Asciteszellen konnten wir charakteristische Schädigungen der in den Mitochondrien lokalisierten Atmungsfermente und Dehydrasen durch Janusgrün in vitro nachweisen. Entsprechende Beobachtungen an Mitochondriensuspensionen sind von F. LEUTHARDT und B. EXER gemacht worden[3]). Auf dem Wege einer allgemeinen Mitochondrien-

schädigung muß auch an eine den Gesamtorganismus betreffende Änderung der Stoffwechsellage, die die Cancerogenese beeinflussen könnte, gedacht werden. Da unseren bisherigen Untersuchungen nach das Janusgrün auch in der Kombination mit Crotonöl keine cancerogene Wirkung auf die Mäusehaut aufweist und auch eine geschwulstrealisierende, also „cocancerogene" Wirkung nach Art des Crotonöls (Fehlen einer akuten Entzündung und Superregeneration bei lokaler Applikation) unwahrscheinlich ist, können wir es als Noxe betrachten, die wahrscheinlich auf dem Wege einer Stoffwechselbeeinflussung eine Art Verstärkerwirkung auf gleichzeitig einwirkende Cancerogene ausübt. Es ergibt sich die praktisch wichtige Frage, ob nicht auch andere Farbstoffe und chemische Noxen, die den menschlichen Organismus treffen (Nahrung, Luft), eine derartige Verstärkerwirkung auf gleichzeitig aufgenommene Cancerogene besitzen, ohne selbst cancerogen oder cocancerogen im Sinne einer Tumorrealisierung zu sein.

Institut für Medizin und Biologie der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin (Direktor: Prof. Dr. W. Friedrich), *Abteilung für biologische Krebsforschung (Leiter: Prof. Dr.* A. Graffi). H. Bielka.

Eingegangen am 6. April 1955.

*) Teilergebnis der Dissertation.

[1]) Braun, S.: Kiserlétes Orvostud. IV 1, 6 (1952).
[2]) Graffi, A.: Z. Krebsforsch. 49, 477 (1939); 50, 196, 501 (1940). — Arch. Geschwulstforsch. 1, 61 (1949).
[3]) Leuthardt, F., u. B. Exer: Helv. chim. Acta, II. F. 36, 519 (1953).

Chinon und cancerogene Wirkung.

H. v. Euler[1]), H. Lettré[2]), G. Domagk[3]) u. a. haben in verschiedenen Arbeiten in den letzten Jahren darauf aufmerksam gemacht, daß Chinone starke zellteilungshemmende Eigenschaften besitzen und außerdem die Krebsbildung in sehr verschiedenem Grade beeinflussen. Auf die antibiotischen Eigenschaften der Chinone wiesen A. E. Oxford[4]) und S. A. Waksman[5]) hin.

Bei eigenen Untersuchungen über die Wirkung von UV-Bestrahlung auf Methylcholanthren und Benzpyren haben wir festgestellt, daß Chinon die cancerogene Wirkung dieser Substanzen aufhebt. Die UV-Bestrahlung einer 3‰igen Lösung von Methylcholanthren in Benzol führte zur völligen Löschung ihrer charakteristischen Fluoreszenz und gleichzeitigen Aufhebung der cancerogenen Wirkung. Kontrollversuche mit Benzol allein ergaben, daß unter den Bedingungen der angewandten Bestrahlung aus Benzol Chinon entsteht. Dieses Chinon erwies sich als die für den Bestrahlungseffekt verantwortliche Substanz insofern, als sein Zusatz zu unbestrahltem Methylcholanthren in einer Benzollösung ebenfalls zu Fluoreszenzlöschung und Aufhebung der cancerogenen Wirkung führte. Die Bestrahlung von Benzpyren unter unseren Bedingungen ergab keine Veränderung von Fluoreszenz oder cancerogener Wirkung. Zusatz von Chinon in Mengen, die ausreichten, um die Fluoreszenz zu löschen (450 bis 500 mg Chinon auf 150 mg Benzpyren in 50 ml Benzol) heben aber auch bei dieser Substanz die cancerogene Wirkung weitgehend auf.

Der Nachweis cancerogener Wirksamkeit erfolgte durch Pinselung von Mäusen mit 3‰ Lösungen von Methylcholanthren bzw. Benzpyren in Benzol bzw. entsprechenden Lösungen unter Chinonzusatz, 60 Tage lang jeden zweiten Tag. Die Nachbeobachtungsperioden betrugen bis zu 350 Tagen. Kontrollversuche mit Chinon in Benzol ergaben keinerlei Hautveränderungen. Die Messung der Fluoreszenzspektra geschah in der üblichen Weise, ebenso die Proben auf Chinon.

Die Untersuchungen, die am Institut für Strahlenforschung der jetzigen Humboldt-Universität in Berlin durchgeführt wurden, mußten 1943 aus kriegsbedingten Gründen abgebrochen werden. Ihre ausführliche Darstellung erfolgt zusammen mit neuem Material an anderer Stelle.

Medizinische Poliklinik der Universität, München.

Vera von Brand.

Eingegangen am 13. April 1955.

[1]) Euler, H. v.: Ark. Kem. 6, 231 (1953).
[2]) Lettré, H.: Z. Krebsforsch. 56, 5 (1948). — Lettré, H., P. Marquardt u. E. Cari: Z. physiol. Chem. 291, 99 (1952).
[3]) Domagk, G., S. Petermann u. W. Gauss: Z. Krebsforsch. 59, 617 (1954).
[4]) Oxford, A. E.: Chem. u. Ind. 61, 189 (1942).
[5]) Waksman, S. A.: Microbial Antagonisms and Antibiotic Substances (Revised Edition). New York: The Commonwealth Fund 1947.

Isolierung und chemische Charakterisierung von Hyalin aus Spieglerschen Tumoren.

Die Zellnester der subkutan gelegenen Spieglerschen Tumoren der Kopfhaut sind von Bindegewebe und Hyalin umgeben, meist in Form dicker Membranen. Voraussetzung für die chemische Untersuchung dieses Hyalins ist dessen Isolierung, die folgendermaßen durchgeführt wurde: Ein Scherenbrei aus 2 g Tumoren wurde in dem von Lang und Siebert[1]) angegebenen Homogenisator in 8,5%iger Rohrzuckerlösung zerkleinert und in einem Gesamtvolumen von 50 cm³ bei +4° der Spontansedimentation überlassen. Aus den oberen Anteilen ließen sich freie Zellkerne gewinnen. Der Bodensatz wurde erneut zerkleinert und zur Sedimentation gebracht. Er bestand aus leeren Hyalinschläuchen im Gewebsverband neben verunreinigendem Epidermismaterial. Die mikroskopische Untersuchung ist wegen der Größe der Gebilde nicht im Ausstrich, sondern nur jeweils in Paraffinschnitten möglich; dadurch wird das Isolierungsverfahren langwierig. Der Bodensatz wurde 10 Tage in 8,5%iger Rohrzuckerlösung eingefroren gehalten und danach im Potter-Elvehjem-Homogenisator vorsichtig weiter zerkleinert. Nach 10 min Zentrifugieren bei 700 g wurde das Material in 5 cm³ 8,5%iger Rohrzuckerlösung aufgenommen und in einem 100 cm³-Meßzylinder über folgenden diskontinuierlichen Dichtegradienten geschichtet: Zu unterst 10 cm³ 30%ige Rohrzuckerlösung, darüber 40 cm³ 19,5%ige und 10 cm³ 14%ige Rohrzuckerlösung. Nach 90 min war die Phasentrennung beendet. Auffallenderweise wanderte das später als reines Hyalin identifizierte Material schnell und ohne Beimengung von Fremdgebilden in die 30%ige Rohrzuckerlösung. Das Hyalin wurde durch kurzes Zentrifugieren gesammelt und bis zum Negativwerden der Molisch-Reaktion zur Entfernung des Rohrzuckers mit kaltem bzw. heißem destilliertem Wasser gewaschen. Ausbeute exsikkatortrocken 3 mg.

Zur Klärung der Frage, ob die auffällig rasche Sedimentation auf einem Schwermetallgehalt des Hyalins beruht, wurden 0,4 mg zur spektrographischen Aufnahme verwendet. Es fanden sich: Fe 0,01 bis 0,1%; Mg 0,01 bis 0,1%; Si 0,1 bis 1%; Al 0,01 bis 0,1%; Cu 0,001 bis 0,01%. Unter der Nachweisbarkeitsgrenze lag der Gehalt an Zn mit weniger als 0,5%; Co unter 0,005%; Mo unter 0,05%; Sn unter 0,05%; Mn unter 0,005%; Ni unter 0,005%. Hyalin enthält also keine auffallenden Mengen an Schwermetallen, das Sedimentationsverhalten muß daher wohl auf besondere Wasserarmut zurückgeführt werden.

Die chemische Hydrolyse in 6 n HCl erforderte 18 Std Einwirkung bei 3 Atm. Das Hydrolysat zeigte bei der Aufnahme der UV-Absorptionskurve einen schwachen Anstieg der Extinktion zwischen 290 und 270 mμ sowie flachen Verlauf zwischen 270 und 245 mμ. Nucleinsäurebausteine fehlen demnach sicher. In mikrochemischen Reaktionen wurde die Abwesenheit von Aminosäuren (Ninhydrin), SH-Gruppen (Nitroprussid) und Indolbausteinen (Ehrlichs Reagens) nachgewiesen. Positiv dagegen verliefen Reaktionen auf Kohlenhydrate (Molisch), Hexosamin (Elson-Morgan), Sulfat, Phenolgruppen (Folin-Ciocalteu) und Ammoniak, ferner schwach auf Uronsäuren (Naphthoresorcin). Es handelt sich demnach bei dem hier untersuchten Hyalin um ein Aminozucker, Schwefelsäure und vermutlich auch Uronsäuren enthaltendes Polysaccharid mit bemerkenswert hoher Widerstandskraft gegen chemische und physikalische Einwirkungen (wodurch die Isolierung erleichtert wurde). Die nachweisbaren Phenolsubstanzen können den schwachen Absorptionsanstieg im typischen UV-Bereich bedingt haben; über ihre Natur sind Aussagen erst möglich, wenn weiteres Hyalin gesammelt sein wird. Dies dürfte wegen der Leistungsfähigkeit der neueren Verfahren zur Trennung von Geweben und Zellbestandteilen (Übersicht s. bei [2])] unschwer möglich sein.

Figurenmaterial sowie histochemische Befunde werden an anderer Stelle veröffentlicht.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Unterstützung der Arbeit. Die spektrographische Analyse wurde in dankenswerter Weise von Herrn Dr. Eichhoff, Anorganisch-Chemisches Institut der Universität Mainz, vorgenommen.

Physiologisch-Chemisches Institut (Direktor: Prof. Dr. Dr. K. Lang) *und Hautklinik (Direktor: Prof. Dr.* E. Keining) *der Universität, Mainz.*

G. Siebert, O. Braun-Falco und G. Weber.

Eingegangen am 12. April 1955.

[1]) Lang, K., u. G. Siebert: Biochem. Z. 322, 360 (1951/52).
[2]) Lang, K., u. G. Siebert: Aufarbeitung von Zellen und Geweben. In Hoppe-Seyler/Thierfelders Handbuch, 10. Aufl., Bd. II (im Druck).

On the Acidity and Toxicity of Schizophrenic Urine.

Recently it was demonstrated, with the aid of Xenopus tadpoles, that a significant difference in toxicity exists between the serum and urine of schizophrenics and normals respectively[1]). This paper reports further results dealing with the toxic factor of urine. It appeared that ammonia might be one of the main toxic factors in the urine of schizophrenics as measured by the Xenopus-larvae test[1]). Because of the well established relation between the amount of ammonia and the degree of the acidity, a possible difference in the p_H between the urine of schizophrenics and normals was postulated.

A review of the literature shows that there is no systematic study investigating urine acidity in schizophrenia[2]) *). Therefore, in two mental hospitals 70 miles distant from each other the p_H of the first morning urine specimens was measured with a p_H electrometer. The frequency distribution of the p_H ranges of the urines of 130 schizophrenics and 114 healthy normals and neurotics is shown in Fig. 1. This diagram shows us that the acidity of the urine of a representative sample of schizophrenics is significantly higher**) than that of our

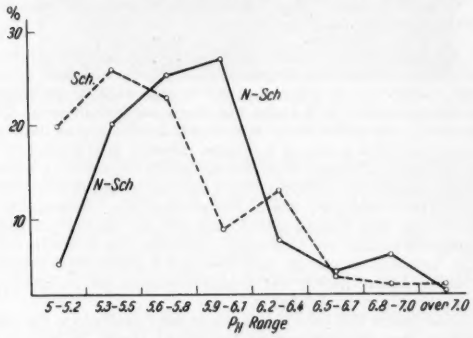


Fig. 1. Frequency Distribution of the p_H-ranges of the urines of 130 schizophrenics (Sch) and 114 non-schizophrenics (N.-Sch.).

control population. This difference is obtained irrespective of the age of the patients or of the duration of the schizophrenic process. (Patients suffering from illnesses other than schizophrenia, e. g. T. B., were excluded from the study.)

	N	$\bar{x}$	s^2
Schizophrenic group	130	5,72	0,2884
Non-schizophrenic group	114	5,89	0,2344

The difference in acidity between the two groups is significant at $P = 0.05$ by the t-test for group comparison. The hydrogen ion concentration of the schizophrenic group is more than three times as high as that of the non-schizophrenic group; there is only 5% probability that the above difference is due to chance. After having checked the p_H and ammonia content of the morning specimens as well as of the 24 hour urine samples of a random group of acute schizophrenics (over 100 samples), we can confirm the established fact that as a rule the amount of ammonia is raised during acidosis [see also e.g.[3])]. Further investigations showed that the „alkaline tide" (i.e., the increased alkalinity of the urine after meals) of the urine of *acute* schizophrenics about one and one-half hours after lunch (around 12:30 p.m.) reveals peak values centered around p_H 7.6. Under similar conditions the p_H of the urine of *healthy* controls is lower, namely 6.6 as an average. Finally, about 50% of *chronic* schizophrenics, hospitalized for from 2 to 19 years, display lower p_H values of their urine during their „alkaline tide" than the healthy control group; the other 50% of the chronic patients does not show the phenomenon of the „alkaline tide" at all, their urine p_H after lunch being similar to that of their first morning specimen.

Thus the „alkaline tide" shows the greatest variations in acute schizophrenics, smaller ones in healthy controls, and the smallest change (or no „tide" at all) in chronic schizophrenics. These results suggest that ammonia is one of the main toxic factors in the urine of schizophrenics if the toxicity is measured by the Xenopus-larvae test[1]).

These studies are published under the auspices of the Saskatchewan Committee on Schizophrenia Research and were supported by the Department of National Health and Welfare, Ottawa. My sincere thanks are also due to Drs. H. Osmond, I. Clancy, and Mr. R. Mueller, Weyburn; Drs. A. Hoffer and J. Lucy, as well as to Mr. A. Trew, Regina, in connection with their helpful assistance and cooperation; to Dr. J. W. Fisher, Ottawa, for the statistical evaluation of data.

Psychiatric Research Unit, Saskatchewan Department of Public Health.

Address: Regina General Hospital, Munroe Wing, Research Laboratory, Regina, Saskatchewan, Canada.

Roland Fischer.

Eingegangen am 19. März 1955.

*) p_H measurements with only a limited number of patients and based on the use of paper-indicators.

**) Although the urine output is well known to be nearly twice that of control subjects under similar conditions (Hoskins, R. G.: The Biology of Schizophrenia, Norton, N. Y., 1946).

[1]) Fischer, R.: Science [Lancaster, Pa.] **118**, 409 (1953).

[2]) Altschule, M. D.: Bodily Physiology in Mental and Emotional Disorders, p. 109. New York: Grune & Stratton 1953.

[3]) Hawk, Ph. B. et al.: Practical Physiological Chemistry, p. 62. Philadelphia: Blakiston & Co. 1944.

Über physiologische Wechselwirkungen zwischen Pollen verschiedener Pflanzenarten.

Im Verlauf seiner umfangreichen Untersuchungen konnte bereits Branscheid[1]) feststellen, daß Keimung und Schlauchwachstum von Pollen im hängenden Tropfen häufig durch Einsaat („Kombination") von Pollen anderer Arten mehr oder weniger deutlich gefördert bzw. gehemmt werden. Golubinski[2]) gelangte zu der Überzeugung, daß Pollenkeimung und Schlauchwachstum stets gefördert sind, wenn Arten kombiniert werden, die der gleichen natürlichen Assoziation ange-

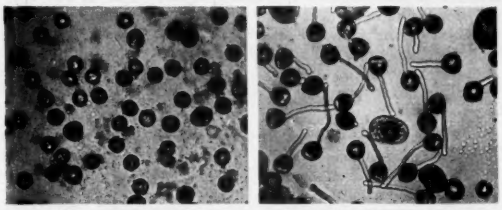


Fig. 1. Pollen von Forsythia suspensa in 15%iger Rohrzuckerlösung. Links in Reinsaat. Rechts in Kombination mit Pollen von Gagea lutea.

hören oder die in den Pflanzengemeinschaften der Kulturlandschaft zusammen wachsen. Diese Wechselwirkungen zwischen Pollen verschiedener Arten gewinnen durch die Angaben über die günstige Wirkung von Pollengemischen bei Kreuzungen systematisch entfernt stehender Partner besonderes Interesse[3]).

Unsere Untersuchungen über die gegenseitige Beeinflussung der Pollen verschiedener Arten wurden im hängenden Tropfen unter Verwendung von Rohrzuckerlösungen durchgeführt. Neben reinen Zuckerlösungen wurden stets auch Lösungen mit Borsäurezusatz (0,001 bzw. 0,01%) geprüft[4]). In diesen waren Keimung und Schlauchwachstum der meisten Arten erheblich gefördert. In zahlreichen Fällen konnte eine entsprechende Förderung auch durch Beisaat andersartigen Pollens erreicht werden (vgl. Fig. 1). Dabei stieg das Ausmaß der Förderung mit der Beisaatstärke etwa linear an. Die folgende Tabelle 1 enthält Kombinationen, in denen die Entwick-

Tabelle 1.

Kombination von		Reaktion des Testpollens	
Testpollen	Beisaat	Keimung	Schl.-wchst.*
Forsythia suspensa	Gagea lutea	+++	+++
Forsythia suspensa	Orobus vernus	+++	+++
Forsythia suspensa	Clivia miniata	+	+
Orobus vernus	Forsythia suspensa	+−	−−
Impatiens scabrida	Bravoa geminiflora	++	++
Impatiens scabrida	Tradescantia virginica	++	++
Impatiens scabrida	Antirrhinum majus	++	++
Impatiens scabrida	Nicotiana sanderae	+++	+++
Impatiens scabrida	Gaillardia pulchella	−−−	−−−
Tradescantia virginica	Impatiens scabrida	−	−−
Tradescantia virginica	Gaillardia pulchella	−−−	−−−
Tradescantia virginica	Doronicum plantagineum	−−−	−−−

* Schl.wchst. = Schlauchwachstum.

lungsförderung stets reproduzierbar und mit besonderer Deutlichkeit hervortrat. Der Charakter der Wechselwirkung kommt darin zum Ausdruck, daß ein schlecht keimender (platzender) Pollen bei seinem fördernden Partner immer merkliche Depressionen in bezug auf Keimprozente und Schlauchlänge hervorruft.

Das fördernde Prinzip ließ sich aus den entsprechenden Pollen durch Rohrzuckerlösungen extrahieren. Es ist unlöslich in Äther und thermostabil.

Sämtliche untersuchten Compositen-Pollen hemmten Keimung und Schlauchwachstum artfremder Partner sehr stark. Bei genügend starker Beisaat von Compositen-Pollen ließ sich die Hemmung auch durch Zusatz von 0,001% Borsäure nicht aufheben, deren fördernde Wirkung bei schwächerer Beisaat erkennbar blieb. Erwärmen der (trockenen) Pollen auf 60° veränderte die Aktivität nicht, dagegen inaktivierte ein Erhitzen auf 100° den Compositen-Pollen vollständig. Rohrzuckerlösungen, in denen Compositen-Pollen aufgeschwemmt waren, zeigten deutliche Hemmwirkungen, die durch Aufkochen der Lösungen weitgehend beseitigt werden konnten. Das hemmende Prinzip ist also thermolabil, aber ebenso wie der in anderen Pollen enthaltene Förderungsstoff nicht ätherlöslich.

Abschließend sei darauf hingewiesen, daß in unseren Untersuchungen mit Forsythia suspensa-Pollen die Angaben von MOEWUS[5]) ebenso wie durch ESSER und STRAUB[6]), deren Ergebnisse nach Abschluß unserer Versuche veröffentlicht wurden, nur zum geringsten Teil bestätigt werden konnten.

Die Resultate der mit den Pollen zahlreicher Arten durchgeführten Kombinationsversuche scheinen gegen die von GOLUBINSKI gezogene Schlußfolgerung zu sprechen, nach der sich die Pollen von Mitgliedern natürlicher Assoziationen und von Pflanzengemeinschaften der Kulturlandschaft in Kombination gegenseitig fördern, Hemmungen jedoch nur bei Kombination willkürlich ausgewählter Arten vorkommen sollen. Dagegen waren gewisse Beziehungen zur systematischen Stellung nicht zu übersehen, z. B. die allen geprüften Compositen-Pollen eigene starke Hemmwirkung sowie das charakteristische Verhalten mehrerer Arten der Gattungen Impatiens oder Nicotiana.

Botanisches Institut der Ernst-Moritz-Arndt-Universität, Greifswald. H. BORRISS und H. KROLOP.

Eingegangen am 21. März 1955.

[1]) BRANSCHEIDT, B.: Planta 11, 368 (1930).
[2]) GOLUBINSKI, I. N.: Dokl. Akad. Nauk SSSR. 76 (1951). Dtsch. Übers. Sowjetwiss., Naturwiss. Abt. 1951, 140.
[3]) MITSCHURIN, W. I.: Sotschinenija, Bd. I, S. 122. Moskwa. Dtsch. Übers. Ausgewählte Schriften, S. 265. Berlin 1951. — BABADSHANJAN, G. A.: Izv. Akad. Nauk SSSR., Ser. Biol. 1949, 455. Dtsch. Übers. Sowjetwiss., Naturwiss. Abt. 1950, 3.
[4]) SCHMUCKER, TH.: Planta 18, 641 (1933); 23, 264 (1935).
[5]) MOEWUS, F.: Biol. Zbl. 69, 181 (1950). — Forsch. u. Fortschr. 26, 101 (1950).
[6]) ESSER, K., u. J. STRAUB: Biol. Zbl. 73, 449 (1954).

Zur Morphokinese der interstitiellen Zellen des Ovariums der Ratte*).

Histometrische Untersuchungen an Nebennierenrindenzellen und an Hodenzwischenzellen haben eine quantitative Analyse der Morphokinese dieser Gewebe in ihrer Abhängigkeit von den zugeordneten Partialfunktionen des Hypophysenvorderlappens gestattet[1]). Es ließ sich zeigen, daß der Ausfall der entsprechenden glandotropen Hormone nach Hypophysektomie zur beträchtlichen Atrophie der Kerne wie auch der Plasmaleiber dieser Zellen führte. Durch Substitution mit den adäquaten glandotropen Hormonen konnte bei abgestufter Dosierung schrittweise die Entfaltung dieser Zellen aus dem Zustande der Atrophie quantitativ verfolgt werden. Dabei ergaben sich zwei „Differenzierungstypen" von hormonal gesteuerten endokrinen Zellen: 1. Zellen mit *großer* Reservekapazität, deren normaler Entfaltungszustand wesentlich *unter* dem maximal möglichen Differenzierungsniveau liegt (z. B. Nebennierenrindenzellen); 2. Zellen mit *geringer* Reservekapazität, deren normaler Entfaltungszustand *nahe* dem maximal möglichen Differenzierungsniveau gelegen ist (z. B. Hodenzwischenzellen). Es erschien angezeigt, unter diesem Gesichtspunkt auch die Morphokinese der interstitiellen Zellen oder sog. Zwischenzellen des Ovariums zu prüfen.

Die Untersuchungen wurden an den Ovarien von Wistar-Ratten durchgeführt. Als Grundlage der Beurteilung der Morphokinese der interstitiellen Zellen diente das Zellkernvolumen, das bei je 200 Zellen jedes Versuchstieres bestimmt wurde. Das Kernvolumen der interstitiellen Zellen wurde untersucht: 1. 4 Wochen nach Ausschaltung der glandotropen Stimulierung durch Hypophysektomie (Ausfall der ICSH- oder LH-Aktivität). 2. Nach Zufuhr von Choriongonadotropin als Träger der ICSH- bzw. LH-Aktivität in abgestufter Dosierung über 6 Tage bei hypophysenlosen Ratten, beginnend 4 Wochen nach der Operation. 3. Bei Normaltieren.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 dargestellt:

Tabelle 1. *„Gesamtvolumen" von je 100 Zwischenzellkernen (berechnet aus dem arithmetischen Mittel aller in der Versuchsgruppe gemessenen Kerne) nach Hypophysektomie (0,0 Einheiten), nach Hypophysektomie + 6tägiger Behandlung mit Choriongonadotropin in verschiedener Dosierung sowie bei Normaltieren.*

Tägliche Choriongonadotropin-Gabe über 6 Tage in i. E.	Gesamtvolumen M in μ^3	ΔM % †)	Anzahl der Tiere
0,0	2820	39 %	12
0,25	3775	52 %	6
0,5	5130	71 %	6
1,0	6823	94 %	6
2,0	7780	107 %	6
15,0	8890	123 %	6
Normaltiere	7255	100 %	12

†) ΔM % = prozentuale Differenz der Mittelwerte gegenüber „Gesamtvolumen" bei Normaltieren.

Aus der Tabelle 1 ist ersichtlich, daß das Zellkernvolumen nach Hypophysektomie gegenüber der Norm auf fast $^1/_3$ absinkt. Etwa 1,5 E Choriongonadotropin täglich vermögen das Kernvolumen in 6 Tagen zur Norm zu restaurieren. Die wesentlich überhöhte Dosis von 15,0 E täglich ergibt darüber hinaus nur einen geringen Zuwachs. Daraus geht hervor, daß sich die interstitiellen Zellen des normalen Ovariums in einem Entfaltungszustand befinden, der *nahe* dem maximal möglichen Differenzierungsniveau liegt. Die gleichzeitige Untersuchung von Uterus und Vagina zeigte, daß mit der Involution nach Hypophysektomie die Oestrogen-Aktivität des Ovariums erlischt, und daß sie mit der schrittweisen Entfaltung der interstitiellen Zellen durch Choriongonadotropin in steigendem Maße zur Norm zurückkehrt.

In weiteren Versuchsreihen wurde die gonadotrope Partialfunktion des Hypophysenvorderlappens durch Zufuhr von männlichen und weiblichen Sexualhormonen gebremst. In diesen Experimenten ließ sich die Abnahme der gonadotropen Aktivität der Hypophyse der Versuchstiere durch die Verminderung des Kernvolumens der interstitiellen Zellen nachweisen.

Eine ausführliche Mitteilung befindet sich in Vorbereitung.

Anatomisches Institut der Medizinischen Akademie der Justus-Liebig-Hochschule, Gießen.
SIEGBERT FETZER, JOACHIM HILLEBRECHT und HANS ERICH MUSCHKE.

Eingegangen am 12. April 1955.

*) Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Forschungsbeihilfe Prof. TONUTTI).

[1]) TONUTTI, E.: Anat. Anz., Erg.-Bd. 101, 125—140 (1954).

Beobachtung von Ölkugeln in der Kaninchennetzhaut nach umschriebener Wärmeeinwirkung.

Die Frage nach der Bedeutung und dem Vorkommen der sog. Ölkugeln in der Netzhaut hat bei der Erforschung der Sehstoffe schon immer großes Interesse gefunden. In neuerer Zeit ist durch die Arbeit von WALLS und JUDD[5]), vor allem aber durch die Untersuchungen von v. STUDNITZ[4]) und Mitarbeitern diese Frage erneut erörtert worden. Wir möchten daher einen Befund mitteilen, der uns bei der histologischen Kontrolle von Lichtkoagulationen der Netzhaut auffiel.

Diese Koagulationsmethode wurde von MEYER-SCHWICKERATH[3]) zur Behandlung der Netzhautablösung bzw. zum Verschluß von Netzhautlöchern entwickelt. Wir führten die Koagulation mit dem sog. Lichtkauter durch, der als Lichtquelle eine Spezial-Bogenlampe verwendet. Dieser Bogen erreicht eine absolute Temperatur von 6000°. Die Lichtquelle wird durch eine Optik unter direkter Augenspiegelbeobachtung auf dem Kaninchenfundus abgebildet. Bei einer Expositionszeit von $^1/_{25}$ sec entwickeln sich durch die in der Aderhaut und im Pigmentepithel frei werdende Wärme Brandherde, welche an einer weißlichen Verfärbung der Netzhaut erkennbar sind.

Wir koagulierten den Fundus von 1,2 kg schweren Kaninchen, deren Auge $^1/_2$ Std später in Formalin fixiert und nach Einbettung in Glyceringelatine gefriergeschnitten und nach Angabe von ROMEIS in kolloidaler Sudanlösung gefärbt wurden. Dabei beobachteten wir neben großtropfigen Kugeln im Pigmentepithel auch zwischen den Außengliedern der Stäbchen und Zapfen gelbrötliche Kugeln (Fig. 1). Diese waren regelmäßig unter schwachen und mittelstarken Koagulationen zu finden, während sie bei den starken Herden auf die Randpartien beschränkt blieben. An Stellen, wo die Netzhaut nicht koaguliert

wurde, waren diese Kugeln nicht zu finden. Der gelbrötliche Farbton dieser Gebilde ließ auf die Lipoidnatur schließen (RIES).

Um den vermuteten Lipoidcharakter der Tropfen zu analysieren, haben wir eine Jod-Jodkalifärbung durchgeführt mit anschließender Chromsäurebleichung. [Diese Reaktion ist nach LISON[1]) spezifisch für Carotinoide.] Dabei zeigte sich eine deutliche Intensitätsverminderung der vorher intensiv braunen Farbe ins Hellgelbliche. Damit dürfte der histochemische Nachweis von carotinoidartigen Stoffen in der Netzhaut des Kaninchens erbracht sein. Bei höheren Säugern

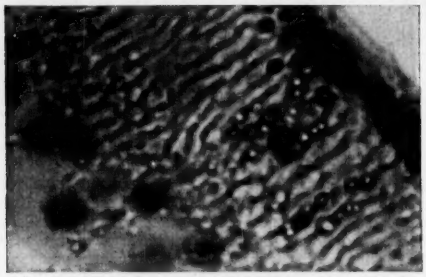


Fig. 1. Ölkugeln zwischen den Außengliedern der Stäbchen und Zapfen im Bereich einer umschriebenen Wärmekoagulation der Netzhaut. Sudan-Hämatoxylinfärbung.

gelang dieser Nachweis bisher nur an der menschlichen Netzhaut durch LOEVENICH[2]). Unser Befund fügt sich in die Vorstellung von v. STUDNITZ, daß in allen Netzhäuten Carotinoide als Vorstufe der Sehstoffe zu erwarten sind, ein. In unserem Fall wurden die Ölkugeln erst nach umschriebener in vivo Wärmeeinwirkung nachweisbar.

Universitäts-Augenklinik, Bonn (Direktor Prof. Dr. H. K. MÜLLER).

G. MEYER-SCHWICKERATH und E. GRÜTERICH.

Eingegangen am 11. März 1955.

[1]) LISON: Bull. Histol. **10** (1933). Zit. nach [2]).
[2]) LOEVENICH, H. K.: Klin. Mbl. Augenheilk. **110**, 620 (1944).
[3]) MEYER-SCHWICKERATH, G.: Graefes Arch. **156**, 2 (1954).
[4]) STUDNITZ, G. v.: Physiologie des Sehens, 2. Aufl. Leipzig: Akad. Verlagsges. 1952.
[5]) WALLS, S., u. H. D. JUDD: Brit. J. Ophthalm. **17**, 641 (1933).

Indirekte Spermatophorenübertragung bei Euscorpius italicus (Hbst.) (Scorpiones, Chactidae).

Vom Paarungsverhalten der Skorpione waren bisher nur die schon von FABRE als Begattungsvorspiele angesprochenen Verhaltensweisen bekannt, die den Begattungsvorspielen der Pseudoskorpione sehr ähnlich sind. Diese haben bekanntlich indirekte Spermatophorenübertragung. Es lag nahe, eine entsprechende Übertragungsweise auch für die Skorpione zu vermuten[1]). Es gelang mir jetzt, das Paarungsverhalten bei Euscorpius italicus vollständig zu beobachten und diese Vermutung zu bestätigen.

Die aus Südfrankreich stammenden Versuchstiere wurden isoliert gehalten. Nur reife Männchen und Weibchen wurden in besonderen Beobachtungsgefäßen unter ständiger Kontrolle paarweise zusammengebracht. Sie begannen nach kurzer Zeit ein Paarungsspiel, das etwa 30 bis 60 min dauerte. Im typischen Falle läßt sich dieses in folgende Abschnitte gliedern:

I. Einleitung („Werbung"): a) Das Männchen nähert sich langsam dem Weibchen und zuckt mit dem hochgestellten Metasoma, wodurch offenbar das Weibchen zum gleichen Verhalten angeregt wird. — b) Das Männchen packt das Weibchen an beiden Pedipalpenhänden und sticht es mehrere Male in die Gelenke zwischen Tibia und Hand der Pedipalpen. Das Weibchen macht nur schwache Abwehrbewegungen.

II. „Paarungsmarsch": a) Das Männchen zerrt rückwärtsschreitend das Weibchen an beiden Pedipalpen hinter sich her, wobei geradlinig größere Strecken zurückgelegt werden. Der Stich in die Pedipalpengelenke kann in dieser Phase bis zu 12mal wiederholt werden. — b) Im zweiten Abschnitt des Paarungsmarsches sind Drehungen der Partner häufiger. Das Männchen entfernt sich unter Strecken seiner Pedipalpen vom Weibchen, um sich ihm gleich darauf unter Beugen derselben wieder zu nähern, wobei es sein Prosoma auf das des Weibchens schiebt. In dieser Stellung hebt es das Weibchen oft etwas an und betrillert mit einem, seltener mit beiden Vorderbeinen dessen Kämme und Genitalregion. Dieser Vorgang wird bis zu 24mal wiederholt.

III. Samenübertragung: a) Zunächst sticht das Männchen noch einmal in eines der Pedipalpengelenke des Weibchens und zeigt seine wachsende Erregung durch intensives Schwenken des Metasomas von einer Seite zur anderen. Das Weibchen verhält sich völlig passiv. — b) Das Absetzen der Spermatophore wird eingeleitet durch eine ruckartige Bewegung des gestreckten Metasomas nach unten. Dabei ist zunächst der Körper des Männchens fest dem Untergrund angepreßt, wird dann abgehoben, wodurch unter weiterem Schwenken des Metasomas und unter Scharrbewegungen der Hinterbeine die Spermatophore ausgezogen wird. Die Kämme behalten während dieses Vorganges Bodenfühlung. — c) Unter weiterem Beinscharren und Schwenken des Metasomas wird nun das Weibchen über die Spermatophore gezogen. Es hebt dabei den Körper vom Boden ab, wobei nötigenfalls das Männchen nachhilft. Das Genitaloperkel des Weibchens ist fast senkrecht vom Körper abgespreizt, die Kämme tasten nach der Spermatophore und legen sich dann fest an sie an. Die Aufnahme des Spermas erfolgt durch eine heftige, ruckartige Rückwärtsbewegung des Weibchens, die gleichzeitig das Loslassen des Männchens zur Folge hat. Während sich das Männchen entfernt, rückt das Weibchen erneut vor, ergreift den Rest der Spermatophore mit den Cheliceren, reißt ihn ab und frißt ihn.

In Einzelfällen können erhebliche Abweichungen von dem hier beschriebenen typischen Verhalten auftreten.

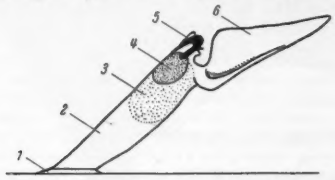


Fig. 1. Schematische Darstellung der Spermatophore von Euscorpius italicus. *1* Standplatte; *2* Stielabschnitt; *3* Kopfabschnitt; *4* Spermaballen; *5* Öffnungsapparat; *6* Hebelapparat.

Die Spermatophore ist ein kompliziertes Gebilde von 6 mm Länge, an dem sich folgende Abschnitte unterscheiden lassen (Fig. 1): 1. „Standplatte": entstehend aus einem dünnflüssigen, schnell erstarrenden, hyalinen Tröpfchen, das der Anheftung an den Untergrund dient. — 2. „Stielabschnitt": 1,5 mm lang und 0,87 mm dick, schräg aufsteigend, elastisch und von trübweißer Farbe. — 3. „Kopfabschnitt": von gleicher Länge und gleichem Durchmesser wie der Stielabschnitt, bestehend aus einem sehr dünnwandigen Behälter, der mit einem gelblichen, dickflüssigen Sekret gefüllt ist. — 4. Zwei „Spermaballen": an der oberen Wand des Sekretbehälters in die Flüssigkeit eingebettet. — 5. „Öffnungsapparat": bildet den oberen Abschluß des Kopfabschnittes und umgreift in Form zweier reich strukturierter Bögen die Wandstellen des Sekretbehälters, denen die Spermaballen anliegen. Die Bestandteile des Öffnungsapparates sind hart und von brauner Farbe. — 6. „Hebelapparat": eine seitlich am Kopfabschnitt ansetzende, horizontal verlaufende Fahne, hart, spröde und von weißer Farbe, die mit dem Öffnungsapparat starr verbunden ist.

Durch die Rückwärtsbewegung des Weibchens bei der Spermaaufnahme wird der Hebelapparat nach unten gegen den Kopfabschnitt abgebogen, wodurch ein Druck auf den Sekretbehälter ausgeübt wird. Gleichzeitig entsteht am Öffnungsapparat ein Zug, so daß dort die Wand des Sekretbehälters zerreißt. Da die an die Spermatophore fest angelegten Kämme ebenfalls einen Druck ausüben, werden die zwei Spermaballen nach oben in den geöffneten Uterus externus hineingepreßt.

Die Spermaballen sind länglichrund, von 0,61 bis 0,45 mm Durchmesser und von gelblicher Farbe. Sie setzen sich zusammen aus kleineren, ebenfalls runden oder länglichen Körperchen von 52 bis 26 μ Durchmesser, die mit den von SOLOKOW (1913) beschriebenen Spermatocysten identisch sein dürften. Bisher gelang es noch nicht, aus ihnen die Spermien in Freiheit zu setzen. Eine genauere Untersuchung wird durchgeführt.

Zoologisches Institut, Mainz. HARTMUT ANGERMANN.

Eingegangen am 12. April 1955.

[1]) SCHALLER, F.: Forschungen und Fortschritte **28**, 321 (1954).

Die Inkretorgane der Termiten im Kastendifferenzierungsgeschehen.

Die Untersuchung der Hormonalorgane bei der brasilianischen Termite Anoplotermes pacificus (MÜLLER) führte in bezug auf die Kastendifferenzierung zu folgenden überraschenden Ergebnissen: Bei der Trennung des Entwicklungsganges der Arbeiter von dem der Geschlechtstiere während der ersten Häutung lassen die Ventraldrüsen zwei deutlich voneinander geschiedene Zustände erkennen, die streng mit den unter-

schiedlichen Häutungsprozessen korreliert sind. Bei denjenigen Larven, die auf Grund ihrer durchscheinenden Imaginalanlagen einwandfrei als zukünftige Geschlechtstiere erkannt werden können, sind die Ventraldrüsen etwa doppelt so groß wie bei solchen, die zu Arbeitern werden. Der Größenunterschied kommt vor allem durch das bei den Arbeiterlarven viel geringer ausgebildete Zellplasma der Drüsen zustande. Dieses ist bei den Arbeitern kaum färbbar, während es bei den Geschlechtstierlarven deutlich basophil reagiert. Auch die Zellkerne sind bei den Arbeiterlarven kleiner, die Zellenzahl ist jedoch in beiden Fällen die gleiche. Die Corpora allata zeigen während der ersten Häutung noch keine Unterschiede. Aufschlußreich ist jedoch das gegenseitige Größenverhältnis beider Drüsen. Bei den zu Geschlechtstieren werdenden Larven sind die Ventraldrüsen während der ersten Häutung etwa 10mal so groß wie die Corpora allata. In den folgenden Larvenstadien wachsen die Ventraldrüsen immer stärker heran, so daß sie schließlich das 40fache Volumen der Corpora allata im letzten Larvenstadium erreichen. Bei den zu Arbeitern werdenden jüngsten Larven sind die Ventraldrüsen nur etwa 5mal so groß wie die Corpora allata. Dieses Größenverhältnis ändert sich im Gegensatz zur Imaginalentwicklung bei den Arbeitern nicht mehr.

Darf man aus den eben beschriebenen histologischen Befunden einen Schluß auf die Funktion ziehen? Ich halte das in diesem Fall für berechtigt. Das Volumen einer inkretorischen Drüse, die wie hier nur aus Drüsenzellen ohne Zwischengewebe besteht, kann als zuverlässiger Maßstab für ihren Tätigkeitsgrad gewertet werden. In dieselbe Richtung weisen auch die verschieden großen Zellkerne bei unveränderter Zellenzahl während der Differenzierungsvorgänge. Ein experimenteller Beweis, der diesem aus den anatomischen Verhältnissen gezogenen natürlich vorzuziehen wäre, dürfte kaum ausführbar sein. Die indifferenten Larven haben nur eine Größe von etwa 1 mm. Es ist bisher weder mir noch anderen Autoren gelungen, Termitenlarven erfolgreich zu operieren, so daß sie von ihren Nestgenossen angenommen und nicht gefressen werden. Die histologische Analyse auf breiter Grundlage bleibt deshalb zur Aufklärung hormonaler Beziehungen der gangbarste Weg. Experimentelle Befunde von BODENSTEIN an Schaben stehen mit den hier dargestellten Untersuchungen im Einklang[1]).

Anoplotermes pacificus besitzt, wie Gattungs- und Artnamen andeuten, keine Soldaten. Die Bedingungen, die bei der Ausbildung der Soldatenkaste vorliegen, wurden deshalb an einer anderen Termite, Neocapritermes spc. untersucht. Bei allen höheren Termiten (Fam. Termitidae) gehen die Soldaten durch zwei Häutungsschritte aus der Entwicklungsreihe der Arbeiter hervor. Die Ausbildung der Soldatencharaktere geht einher mit einer starken Vergrößerung der Ventraldrüsen. Bei Neocapritermes springt dabei das Volumen auf das 5fache. Gleichzeitig vergrößern sich aber auch die Corpora allata, und zwar in gleichem Maße, so daß das gegenseitige Größenverhältnis das gleiche wie bei den Arbeitern bleibt. Damit liegen bei der Differenzierung der Soldaten ähnliche Verhältnisse vor, wie sie bei den Stabheuschrecken durch Implantation überzähliger Corpora allata zur Ausbildung von Riesenlarven führen[2]).

Mit den vorliegenden Untersuchungen ist noch nichts ausgesagt über die „Verursachung" der Kastendifferenzierung. Der Gegenstand ist ein physiologisches System, das eingeschaltet ist zwischen dem Erfolgssystem bzw. den Erfolgsfunktionen und den bekanntlich sehr verschiedenartigen Einflüssen, die das Einzeltier zur Entwicklung in einer bestimmten Richtung determinieren können. Als solche auslösenden Faktoren kommen in Frage: Nahrungseinflüsse[3]), Soziohormone[4]) oder sogar mechanische Reize[5]). Die Verbindung, die zwischen dem Reiz und dem hormonalen Wirkungsüberträger besteht, ist bisher noch nicht angegriffen worden, doch liegt die Problematik jetzt in folgender Weise klar: Auf noch unbekanntem Wege werden die Ventraldrüsen und die Corpora allata veranlaßt, ihr Sekret in bestimmten Mengen auszuschütten. Das Verhältnis der Hormonmengen entscheidet, ob der wachsende Organismus imaginale Charaktere annimmt oder larval bleibt. Die Arbeiterentwicklung kommt durch eine Hemmung der Ventraldrüsenfunktion im ersten Larvenstadium zustande. Der Soldat mit den Charakteren einer Überlarve entsteht im Gegensatz hierzu durch eine Funktionssteigerung aus der Arbeiterreihe. Schon hieraus ist auf verschiedenartige auslösende Reize zu schließen.

Mit Hilfe dieser Vorstellung lassen sich auch die häufig auftretenden Kastenzwischenformen erklären. Die Ergebnisse beziehen sich vorerst nur auf die Verhältnisse bei den höheren Termiten. Es taucht nun die interessante Frage auf, wie sich dieses streng festgelegte System aus den variablen Verhältnissen der niederen Termiten herausgebildet hat. Diese Frage soll in weiteren Untersuchungen geklärt werden.

Eine ausführliche Darstellung der hier kurz beschriebenen Untersuchungen erfolgt an anderer Stelle.

Hamburg, Zoologisches Staatsinstitut und Museum.
PETER KAISER.

Eingegangen am 15. April 1955.

[1]) BODENSTEIN, D.: J. of Exp. Zool. **123**, 413 (1953).
[2]) PFLUGFELDER, O.: Verh. dtsch. zool. Ges. **39**, 121 (1937).
[3]) GRASSI, B., u. A. SANDIAS: Atti Gioenia Catania **6** u. **7**, (1893/94).
[4]) GRASSÉ, P. P., u. CH. NOIROT: C. R. Acad. Sci. Paris **223**, 869 (1946). — LÜSCHER, M.: Internat. Congr. Entomol. **9**, 289 (1951).
[5]) BUCHLI, H.: Congr. Internat. z. Stud. d. soz. Insekten **2** (1955).

Eine Methode zur zellphysiologischen Untersuchung der Wirkung von Aphidenstichen auf pflanzliches Gewebe.

Über die Stichwirkung von Aphiden auf das pflanzliche Gewebe liegen bisher nur Untersuchungen an fixiertem Material vor[1]). Es wurde daher eine Methode erarbeitet, derartige Beobachtungen auch an lebendem Material durchzuführen. Weil bei zellphysiologischen Untersuchungen immer ein möglichst gut untersuchtes Objekt verwendet werden soll, erschien uns die innere (konkave) Epidermis der Zwiebelschuppe von *Allium cepa* besonders geeignet. Da es nicht möglich ist, genügend große Mengen von reinem Aphidenspeichel für eine direkte Imbibition der Epidermis in vitro zu gewinnen, ließen wir die Aphiden direkt in die Zwiebelschuppe einstechen. Dadurch wurde erreicht, daß die Versuchsanordnung den natürlichen Versuchsbedingungen äußerst nahe kam. Die Zwiebellaus, *Rhopalomyzus ascalonicus* DONCASTER, eine vorzugsweise in den Siebröhren von Zwiebelgewächsen saugende Laus, konnte in Anlehnung an Versuche von MOERICKE[2]) bei Grünlicht zum Einstich in die Zwiebelschuppe gebracht werden. Weitere Untersuchungen über das Einstich- und Saugverhalten dieser Art bei verschiedenen Farbqualitäten wurden durchgeführt[3]). Vor dem Einstich wurde die Oberseite (konkave Seite) der Zwiebelschuppe durch Einschnitte in kleine Quadrate zerlegt, zur Erleichterung des Abhebens der Epidermis etwa 20 sec entlüftet und zur Abschwächung des Wundreizes längere Zeit gewässert[4]). Um ein möglichst rasches Anstechen in die so aufbereiteten, in PETRI-Schalen gelegten Zwiebelschuppen bei Grünlicht zu erreichen, ist es notwendig, nur solche Läuse zu verwenden, die bis zur Übertragung gesaugt haben. Hungernde Läuse reagieren bedeutend langsamer und verlassen meist den Versuchsraum[3]). Der Anstich wurde unter dem Binokular kontrolliert und danach ein gleichmäßiger, nicht auf die Läuse gerichteter CO_2-Strom in die Versuchskammer eingeleitet, durch welchen die Läuse in etwa 3 min betäubt wurden. Tiere, die tief in das Gewebe eingestochen haben, bleiben hierbei in Saugstellung, so daß mit Hilfe einer Iridotomieschere nach ARRUGA der Rüssel abgeschnitten werden kann. Der in der Epidermis steckende Rüssel dient nach ihrem Abheben als Markierung der Einstichstelle.

Mit dem Phasenkontrastmikroskop können bei Verwendung der Ölimmersion die Wirkungen des Einstichs und der Speichelinjektion an den lebenden Zellen gesehen werden; Untersuchungen darüber werden fortgeführt[3]). Die Methodik erlaubt außerdem eine Aufklärung des Mechanismus der Speichelwirkung auf den Wasserhaushalt von besogenen Pflanzenteilen[5]).

Die Gewinnung der in Pflanzengewebe versenkten Mundwerkzeuge von Wanzen durch Abtötung der Tiere mit Hilfe elektrischer Schocks[6]) erscheint uns für die wesentlich kleineren Aphiden zu kompliziert.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für alle Förderung der Arbeit.

Institut für Angewandte Zoologie der Universität, Würzburg.
WERNER KLOFT und JOHANNES MAREK.

Eingegangen am 16. April 1955.

[1]) WEBER, H.: In SCHULZE, Biologie der Tiere Deutschlands, Bd. 31, S. 209—286. 1933.
[2]) MOERICKE, V.: Z. Tierpsychol. **7**, 265 (1950).
[3]) MAREK, J.: Unveröffentlicht.
[4]) STRUGGER, S.: Praktikum der Zell- und Gewebephysiologie der Pflanze. Berlin 1949.
[5]) KLOFT, W.: Phytopathol. Z. **22**, 454 (1954).
[6]) LEDBETTER, M. C., u. F. FLEMION: Contrib. Boyce Thompson Inst. **17**, 343 (1954).

Herausgeber und verantwortlicher Redakteur: Professor Dr. Ernst Lamla, Göttingen. — Verantwortlich für den Anzeigenteil: Günter Holtz, Berlin W 35, Reichpietschufer 20. — Springer-Verlag, Berlin · Göttingen · Heidelberg. — Druck der Universitätsdruckerei H. Stürtz AG., Würzburg. — Printed in Germany.

Soeben beginnt wieder neu zu erscheinen — Mai 1955:

Einzeldarstellungen aus dem Gesamtgebiet der Biochemie

Neue Folge

Herausgegeben von

O. Hoffmann-Ostenhof, Wien

unter Mitwirkung zahlreicher Fachgelehrter

Die stürmische Entwicklung der letzten Jahre auf allen Teilgebieten der Biochemie hat uns veranlaßt, diese sz. hoch angesehene Sammlung mit einer „Neuen Folge" wieder ins Leben zu rufen. In Übereinstimmung mit der ursprünglichen Zielsetzung sollen auch in der „Neuen Folge" Darstellungen von Teilgebieten der Biochemie gebracht werden, die für eine kritische und ausführliche monographische Bearbeitung geeignet erscheinen. Es ist dabei keineswegs beabsichtigt, mit den so wertvollen Kurzmonographien vom „Advances"-Typ in Konkurrenz zu treten; die „Einzeldarstellungen" werden größere Teilgebiete behandeln und ausführlicher gehalten sein als die genannten Kurzmonographien . . .

Als erster Band liegt vor:

Blutgerinnungsfaktoren

von

Doz. Dr. E. Deutsch, Wien

Member of the Intern. Committee on Blood Clotting Factors

1955. XII u. 300 pp., 35 Abb., 32 Tab., Gr. –8°, **sfr. / DM 42.—**

In Vorbereitung:

Band II: Kaiser und Michl,

Die Biochemie der tierischen Gifte

ca. 250 pp. 1956

Band III: Broda,

Radioaktive Isotope in der Biochemie

ca. 280 pp. 1956

Ausführliche Prospekte stehen zur Verfügung in jeder Fachbuchhandlung

VERLAG FRANZ DEUTICKE WIEN

Pathologische Physiologie und Klinik der Nierensekretion

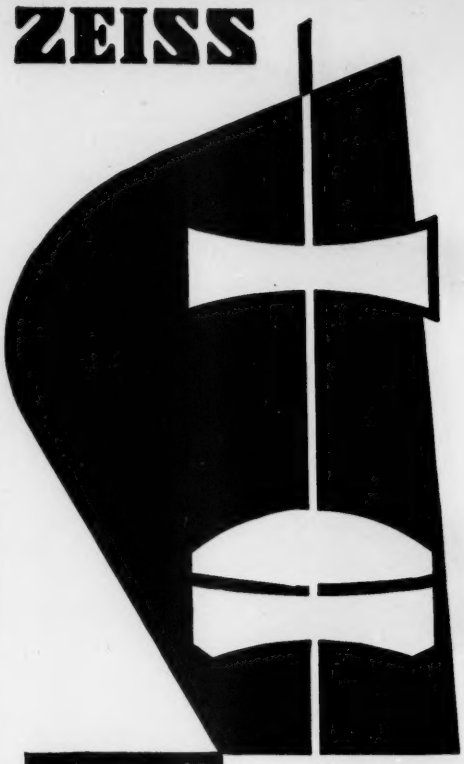
Drittes Freiburger Symposion an der Medizinischen Universitäts-Klinik vom 27.—29. Juni 1954. Schriftleitung: Professor Dr. **J. Frey**, Freiburg i. Br. Mit 143 Textabbildungen. V, 262 Seiten Gr.-8°. 1955. Steif geheftet DM 48.—

Inhaltsübersicht: **Heutige Ansichten der Nierenphysiologie.** Von H. Wirz, Basel. — **Nierenfunktion bei veränderten Kreislaufverhältnissen.** Von E. Selkurt, Cleveland:Ohio. — **Neue pathologisch-anatomische Befunde bei Nierenkrankheiten.** Von H. U. Zollinger, St Gallen. — **Funktionsprüfungen bei Nierenkrankheiten und ihre Kritik.** Von A. Kleinschmidt, Mainz. — **Die renale Rückresorption und Ausscheidung von Bicarbonat.** Von R. F. Pitts, New York. — **Troubles des électrolytes et du métabolisme de l'eau au cours de l'insuffisance rénale.** Par J. Crosnier, Paris. — **Pathophysiologische Fragen über Tubulusfunktionen.** Von J. Frey, Freiburg i. Br. — **Klinik der Nierenkrankheiten.** Von H. Sarre, Freiburg i. Br. — **Analyse des Reststickstoffes mit Hilfe des Hochspannungspherogramms.** Von L. Heilmeyer, Freiburg i. Br. — **Zur Pathogenese der klinischen Nephrose als dysadrenorenales Syndrom.** Von H. Küchmeister, Hamburg. — **Über den Bau und die Anwendung einer künstlichen Niere.** Von H. Sartorius, Freiburg i. Br. — **Über die Entwicklung einer künstlichen Niere und ihre Anwendung.** Von C. Moeller, Hamburg. — **La perfusion intestinale, méthode d'épuration extra-rénale.** Par J. Hamburger et J. Barzibet. (Avec la collaboration de Alagille, Bessis, Crosnier, Mathé et Richet.) — **Diskussionsbemerkungen zu jedem Referat.** — **Autorenverzeichnis.**

SPRINGER-VERLAG

BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

ZEISS



CARL ZEISS

Großes Arbeits- und Forschungsmikroskop Stativ W mit Auflichteinrichtung, Kamera-Mikroskop, Metall-Mikroskop, Polarisations-Mikroskop, Stereomikroskope, Plankton-Mikroskop, Mikro-Projektionsapparate, Lupen

Abbe-Refraktometer, Hand-Zuckerrefraktometer, Wechsellichtphotometer, Elektrophotometer, Spektralphotometer, Elektrische Remissions-Photometer, Extinktionsschreiber (für Auswertung von Elektrophorese-Papierstreifen), Ablesegerät für Spiegelgalvanometer

Hochspannungsanlage, Elektronen-Mikroskope

Photographische Hochleistungsobjektive, Polarisationsfilter und Vorsatzlinsen

CARL ZEISS

OBERKOCHEN/WÜRTT. ZWEIGNIEDERLASSUNGEN:

Berlin-Friedenau Rheinstr. 45 | Köln 1 Kaiser-Wilhelm-Ring 20
Frankfurt (Main) Friedensstr. 11 | München 2 Maillingerstr. 53/I
Hamburg 1 Ballindamm 12/13 | Stuttgart-W Silberburgstr. 147

Moderne Methoden der Pflanzenanalyse

Herausgegeben von K. Paech, Tübingen, und M. V. Tracey, Rothamsted.

In 4 Bänden. Jeder Band ist einzeln käuflich.

Modern Methods of Plant Analysis

Edited by K. Paech, Tübingen, and M. V. Tracey, Rothamsted.

In 4 Volumes. Each volume is avaible separately.

Im Juni 1955 wird erscheinen:

Dritter Band:

Bearbeitet von H. M. Benedict, D. D. Clarke, H. Erdtman, K. Freudenberg, T. A. Geissman, T. W. Goodwin, O. Hoffmann-Ostenhof, H. Holtzem, E. Jucker, P. Larsen, O. Moritz, F. F. Nord, R. F. Phipers, W. Schmid, O. Th. Schmidt, F. A. Skinner, M. Steiner, G. de Stevens, A. Stoll.

Mit 77 Abbildungen. Etwa 790 Seiten Gr.-8°. 1955.

Vorbestellpreis gültig bis zum Erscheinen Ganzleinen DM 110.40

Endgültiger Ladenpreis nach Erscheinen Ganzleinen DM 138.—

Bei Verpflichtung zur Abnahme des Gesamtwerkes gilt der Vorbestellpreis auch nach Erscheinen des Bandes weiter als Subskriptionspreis.

Inhaltsübersicht: Die niederen Terpene (ätherische Öle und Harze allgemein). Von Prof. Dr. O. Moritz, Institut für Pharmakognosie der Universität Kiel. — Pyrethrins and Allied Compounds. By Dr. R. F. Phipers, The Cooper Technical Bureau, Berkhamsted, Herts., Great Britain. — Triterpene und Triterpen-Saponine. Von Prof. Dr. M. Steiner und Dr. H. Holtzem, Pharmakognostisches Institut der Universität Bonn. — Phytosterine, Steroidsaponine und Herzglykoside. Von Prof. Dr. A. Stoll und Dr. E. Jucker, Chemische Fabrik Sandoz, Basel. — Carotenoids. By Dr. T. W. Goodwin, Biochemistry Department, Johnston Laboratories, The University, Liverpool, Great Britain. — The Determination of Rubber and Gutta in Plants. By Dr. H. M. Benedict, Stanford Research Institute, Stanford, California, USA. — Simple Benzene Derivatives. By Dr. D. D. Clarke and Prof. F. F. Nord, Department of Organic Chemistry and Enzymology, Fordham University, New York, USA. — Natural Tropolones. By Prof. Dr. H. Erdtman, Institutionen för Organisk Kemi, Kungl. Tekniska Högskolan, Stockholm, Sweden. — Ein- und zweikernige Chinone. Von Privatdozent Dr. O. Hoffmann-Ostenhof, I. Chemisches Laboratorium der Universität Wien. — Natural Phenylpropane Derivatives. By Dr. G. de Stevens and Prof. F. F. Nord, Department of Organic and Enzymology, Fordham University, New York, USA. — Lignans. By Prof. Dr. H. Erdtman, Institutionen für Organisk Kemi, Kungl. Techniska Högskolan Stockholm, Sweden. — Anthocyamins, Chalcones, Aurones, Flavones and Related Water-Soluble Plant Pigments. By Professor Dr. T. A. Geissman, Department of Chemistry, University of California, Los Angeles, USA. — Lignin. Von Prof. Dr. K. Freudenberg, Chemisches Institut der Universität Heidelberg. — Natürliche Gerbstoffe. Von Prof. Dr. O. Th. Schmidt, Chemisches Institut der Universität Heidelberg. — Anthraglykoside und Dianthrone. Von Prof. Dr. W. Schmid, Pharmakologisches Institut der Universität Tübingen. — Growth Substances in Higher Plants. By Docent Dr. P. Larsen, Det Botaniske Laboratorium, Universitetet Bergen, Norwegen. — Antibiotics. By Dr. F. A. Skinner, Rothamsted Experimental Station, Harpenden, Herts., Great Britain.

Bisher erschien:

Zweiter Band. Mit 48 Abbildungen. XIII, 626 Seiten Gr.-8°. 1955. Ganzleinen DM 110.—

Bei Verpflichtung zur Abnahme des gesamten Handbuches Subskriptionspreis Ganzleinen DM 88.—

In Vorbereitung befinden sich Erster und Vierter Band.

SPRINGER-VERLAG / BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

Dieses Heft enthält zwei Prospekte des Springer-Verlages, Berlin - Göttingen - Heidelberg.